

**DINAMIKA KADAR LEPTIN DAN FIBRONEKTIN TERHADAP
CALCIUM HYDROXIDE DAN MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE
SEBAGAI BAHAN PULP CAPPING**

***THE DYNAMIC OF LEPTIN AND FIBRONECTIN LEVELS IN
CALCIUM HYDROXIDE AND MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE
AS PULP CAPPING MATERIALS***

ARIES CHANDRA TRILAKSANA



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2015**

**DINAMIKA KADAR LEPTIN DAN FIBRONEKTIN TERHADAP
CALCIUM HYDROXIDE DAN MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE
SEBAGAI BAHAN PULP CAPPING**

***THE DYNAMIC OF LEPTIN AND FIBRONECTIN LEVELS IN
CALCIUM HYDROXIDE AND MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE
AS PULP CAPPING MATERIALS***

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Doktoral Ilmu Kedokteran

Disusun Dan Diajukan Oleh

**ARIES CHANDRA TRILAKSANA
P0200309074**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2015**

DISERTASI

**DINAMIKA KADAR LEPTIN DAN FIBRONEKTIN TERHADAP
CALCIUM HYDROXIDE DAN MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE
SEBAGAI BAHAN PULP CAPPING**

Disusun dan diajukan oleh


Aries Chandra Trilaksana
Nomor Pokok P0200309074

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
Pada tanggal 12 Januari 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Mengetahui,
Komisi Penasehat


Prof.drg.Mohammad Dharma Utama, Ph.D,Sp.Pros(K)
Promotor


Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc,Sp.GK(K)
Ko-Promotor


dr. Sitti Wahyuni, Ph.D
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3 Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof.dr.Mochammad Hatta, PhD,Sp.MK(K)

Direktor Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof.Dr.Syamsul Bachri,SH,MS

TIM PENGUJI

Prof.drg.Mohammad Dharmautama, Sp.Pros(K),Ph.D	(Ketua/Promotor)
Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc,Sp.GK(K)	(Anggota/Co-Promotor)
dr. Sitti Wahyuni, Ph.D	(Anggota/Co-Promotor)
Prof.Dr.drg.Latief Mooduto, Sp.KG(K),MS	(Anggota/Penguji Eksternal)
Prof.Dr.drg.Edy Machmud, Sp.Pros(K)	(Anggota/Penguji)
Dr.drg.Indrya Kirana Mattulada, MS	(Anggota/Penguji)
Dr.drg.Andi Sumidarti, MS	(Anggota/Penguji)
Dr.drg.Bahrudin Thalib, M.Kes, Sp.Pros	(Anggota/Penguji)
Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MS	(Anggota/Penguji)

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Aries Chandra Trilaksana

Nomor Mahasiswa : P0200309074

Program Studi : S3 Kedokteran Program Pascasarjana UNHAS

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Januari 2015

Yang Menyatakan,

Aries Chandra Trilaksana

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena dengan rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan disertasi Program Doktor Universitas Hasanuddin yang berjudul : Dinamika Kadar Leptin Dan Fibronektin Terhadap Calcium Hydroxide Dan Mineral Trioxide Aggregate Sebagai Bahan Pulp Capping.

Penulisan disertasi ini telah melewati proses yang panjang dan melibatkan banyak pihak. Oleh karena itu, dengan rasa hormat penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan disertasi ini. Secara khusus penulis sampaikan :

Kepada Tim Promotor dan Ko-promotor, yaitu : Prof.drg.Mohammad Dharma Utama, Sp.Pros(K), Ph.D, selaku Promotor yang dengan ikhlas membimbing, memberikan dukungan, arahan dan bantuan serta semangat dalam menyelesaikan disertasi ini; Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K) dan dr.Sitti Wahyuni, Ph.D selaku Ko-promotor yang senantiasa membimbing, memberikan dukungan, serta arahan kepada penulis sehingga memudahkan dalam proses penyusunan disertasi ini.

Kepada Tim Penguji, yaitu : Prof.Dr.drg.Latief Mooduto, Sp.KG(K),MS selaku penguji eksternal yang berkenan meluangkan waktu di tengah kesibukan beliau untuk menjadi penguji yang senantiasa memberikan arahan, koreksi dan masukan yang bermanfaat sebagai perbaikan dalam penyusunan disertasi ini; Prof.Dr.drg.Edy Machmud, Sp.Pros(K), Dr.drg.Indrya Kirana Mattulada, MS, Dr.drg.Andi Sumidarti, MS, Dr.drg.Bahrudin Thalib, M.Kes, Sp.Pros, Dr.dr.Burhanuddin Bahar, MS selaku

penguji internal yang senantiasa memberikan arahan, koreksi dan masukan yang bermanfaat sebagai perbaikan dalam penyusunan disertasi ini.

Kepada Prof.Dr.Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas segala bantuan dan perhatian kepada penulis selama menyelesaikan pendidikan pada jenjang S3; Prof.Dr.dr.Idrus A.Paturusi, Sp.B, Sp.BO selaku Rektor Universitas Hasanuddin pada masanya atas segala bantuan, dorongan dan perhatian kepada penulis selama memulai pendidikan pada jenjang S3.

Kepada Prof.Dr.dr.Andi Asadul Islam, Sp.BS selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Prof.dr.Irawan Yusuf, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran pada masanya, atas segala bantuan dan fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan.

Kepada Prof.Dr.Mohammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K) selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran yang senantiasa membantu dan memberikan kemudahan dalam menjalankan studi di Program Studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada Prof.Dr.Syamsul Bahri, SH,MH selaku Direktur Program Pascasarjana yang telah memfasilitasi segala urusan administrasi, sehingga memungkinkan penulis menyelesaikan pendidikan S3 dengan lancar, Prof.Dr.Ir.Mursalim selaku Direktur Program Pascasarjana pada masanya, yang telah memfasilitasi penulis untuk memulai pendidikan jenjang S3.

Kepada Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc,Sp.GK(K) selaku Asisten Direktur 1 Program Pascasarjana dan Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran pada

masanya, yang senantiasa membantu, mengingatkan dan memberikan semangat untuk menyelesaikan pendidikan selama menempuh pendidikan jenjang S3.

Kepada Prof.drg.Mansjur Nasir, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi, Prof.drg.Mohammad Dharma Utama, Sp.Pros(K), Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi pada masanya, yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan jenjang S3.

Kepada drg.Nurhayati Natsir, Ph.D,Sp.KG selaku Kepala Bagian Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi, Dr.drg.Andi Sumidarti, MS selaku Kepala Bagian Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi pada masanya, yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan jenjang S3.

Kepada seluruh staf dosen dan pegawai Bagian Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, atas segala bantuan dan dukungan selama menempuh pendidikan jenjang S3.

Kepada Bapak dan Ibu tercinta, drs. H. Chasan Sudjain Kusnadi, MKM (Almarhum) dan Suwarni (Almarhuma), yang dengan penuh cinta dan kasih sayang serta kesabaran dalam memberikan motivasi serta doa selama menempuh pendidikan jenjang S3.

Kepada Bapak dan Ibu Mertua, Prof.Dr.H. M. Idris Arief, MS (Almarhum) dan Prof.Dr.Hj. Rabihatun Idris, MS, atas segala motivasi dan doa selama menempuh pendidikan jenjang S3.

Kepada Istri tercinta, dr. Irma Suryani Idris, M.Kes, Sp.KK dan anak-anakku tercinta, Muhammad Fathin Afif Aries dan Muhammad Dzaky Rifqi Aries, yang selalu

mendukung, memberikan semangat, perhatian dan doa serta pengorbanan yang sangat besar dengan penuh kesabaran dan pengertian selama mendampingi penulis selama menempuh pendidikan jenjang S3 ini.

Kepada Kanda dan Dinda tercinta, Adhitya Suryaprabha, S.Hut dan Andangkartika Puspasakti, Amd,SE atas segala dukungan dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan jenjang S3.

Kepada Teman Seperjuangan menempuh pendidikan jenjang S3, terkhusus kepada drg.Asdar Gani, M.Kes, drg.Eka Erwansyah, M.Kes,Sp.Ort, drg.Eddy Herianto Habar, Sp.Ort, drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG, drg. Ike Damayanti, Sp.Pros, terima kasih atas segala dukungan, bantuan dan kebersamaan selama menempuh pendidikan jenjang S3 ini.

Kepada Staf Administrasi S3 Kedokteran Pak Dakhyar, Ibu Nur, Ibu Ida dan Ibu Masita serta seluruh pihak yang tidak mungkin disebutkan satu persatu, penulis ucapkan terima kasih yang terdalam, dan penghargaan yang setinggi tingginya.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan limpahan pahala dan kemuliaan kepada seluruh pihak yang telah memberikan perhatian, dorongan, fasilitas, bimbingan, arahan dan masukan dalam penyusunan disertasi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tentu saja masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan disertasi ini, oleh karena itu segala bentuk masukan dan kritik untuk perbaikan sangat diharapkan demi penyempurnaan disertasi ini. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 12 Januari 2015

Aries Chandra Trilaksana

ABSTRAK

ARIES CHANDRA TRILAKSANA. *Dinamika Kadar Leptin Dan Fibronectin Terhadap Calcium Hydroxide Dan Mineral Trioxide Aggregate Sebagai Bahan Pulp Capping* (Dibimbing oleh **Mohammad Dharma Utama, Suryani As'ad, dan Sitti Wahyuni**)

Penelitian ini bertujuan menganalisa dinamika kadar leptin dan fibronectin pada gigi yang dirawat dengan *pulp capping* menggunakan bahan *calcium hydroxide* dan *mineral trioxide aggregate* (MTA).

Penelitian ini menggunakan tikus sebagai hewan uji. Tikus-tikus itu dibagi dalam dua kelompok perlakuan, yaitu kelompok 1 *pulp capping* menggunakan *calcium hydroxide* dan kelompok 2 *pulp capping* menggunakan *mineral trioxide aggregate* (MTA). Tiap kelompok terdiri atas 6 ekor tikus. Tiap tikus akan mendapatkan tindakan *pulp capping* pada molar pertama rahang atas kanan dan kiri. Sampel darah diambil pada waktu 1 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah tindakan *pulp capping*. Selanjutnya, sampel diperiksa dengan uji ELISA dan hasil yang diperoleh kemudian dianalisis.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan kadar leptin dan fibronectin pada gigi yang dirawat *pulp capping* menggunakan bahan *calcium hydroxide* dan *mineral trioxide aggregate* (MTA) dengan waktu pengamatan 1 jam, 24 jam, dan 48 jam menunjukkan adanya kecenderungan menurun pada kadar leptin dan meningkat pada kadar fibronectin.

Kata kunci : leptin, *pulp capping*, *calcium hydroxide*, MTA

ABSTRACT

ARIES CHANDRA TRILAKSANA. *The Dynamic Of Leptin And Fibronectin Levels In Calcium Hydroxide And Mineral Trioxide Aggregate As Pulp Capping Materials* (Supervised by **Mohammad Dharma Utama, Suryani As'ad** and **Sitti Wahyuni**)

This study aims to analyze the dynamic of leptin and fibronectin levels in teeth treated with pulp capping using calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate (MTA).

A number of mice as testing animals were grouped into 2 treatment groups. Group 1 (pulp capping) used calcium hydroxide, while group 2 used MTA. Each group consisted of 6 mice. Each mouse had the pulp capping action on the right and left maxillary first molar. Blood samples were taken in 1 hour, 24 hours, and 48 hours after pulp capping treatment. Furthermore, the samples were examined using ELISA. The results were analyzed.

The results reveal some changes of leptin and fibronectin levels in the teeth treated with pulp capping using calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate (MTA) with observation times of 1 hour, 24 hours, and 48 hours. The level of leptin tended to decrease, while the level of fibronectin tended to increase. This shows that the dynamic of leptin and fibronectin levels is higher in MTA material, compared with the calcium hydroxide. Therefore, it is better to use MTA as the material for pulp capping treatment.

Keywords : leptin, pulp capping, calcium hydroxide, MTA

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL DISERTASI	i
HALAMAN PENGAJUAN DISERTASI	ii
HALAMAN PENGESAHAN UJIAN DISERTASI	iii
TIM PENGUJI	iv
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. LATAR BELAKANG MASALAH	1
I.2. RUMUSAN MASALAH	3
I.3. TUJUAN PENELITIAN	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. MANFAAT PENELITIAN	5
I.4.1. Bidang Substansi Ilmu	5
I.4.2. Bidang Klinis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. PULPA GIGI	6
II.2. HISTOLOGIS PULPA GIGI	7
II.3. FUNGSI PULPA GIGI	8

II.3.1. Induktif	8
II.3.2. Formatif	8
II.3.3. Nutritif	9
II.3.4. Defensif	9
II.3.5. Sensatif	9
II.4. SEL SEL PADA JARINGAN PULPA GIGI	10
II.4.1. Odontoblast	10
II.4.2. Preodontoblast	12
II.4.3. Fibroblast	12
II.4.4. Sel Tak Terdiferensiasi (Sel Cadangan)	12
II.4.5. Sel-Sel Sistem Imun	13
II.5. PENYAKIT PULPA	13
II.5.1. Proses Inflamasi	14
II.5.2. Respon Immunologis	15
II.5.3. Perkembangan Lesi	15
II.6. KLASIFIKASI PENYAKIT PULPA	16
II.6.1. Pulpitis Reversibel	17
II.6.2. Pulpitis Ireversibel	18
II.6.2.1. Pulpitis Hiperplastik	19
II.6.3. Perubahan Jaringan Keras Akibat Inflamasi Pulpa	20
II.6.3.1. Kalsifikasi Pulpa	20
II.6.3.2. Resorpsi Internal	21
II.6.4. Nekrosis Pulpa	22
II.7. LEPTIN	22
II.8. FIBRONEKTIN	25

II.9. TERAPI VITALITAS PULPA	27
II.9.1. Indirect Pulp Capping	28
II.9.2. Direct Pulp Capping	28
II.9.3. Pulpotomi	29
II.10. CALCIUM HYDROXIDE	30
II.11. MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE	31
II.12. KERANGKA TEORI	32
II.12.1. Inflamasi Pulpa	32
II.12.2. Dentin Reparatif	33
II.13. KERANGKA KONSEP	34
II.14. HIPOTESIS PENELITIAN	35
BAB III METODE PENELITIAN	36
III.1. JENIS PENELITIAN	36
III.2. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN	36
III.2.1. Waktu Penelitian	36
III.2.2. Lokasi Penelitian	36
III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	36
III.3.1. Populasi Penelitian	36
III.3.2. Sampel Penelitian	37
III.3.2.1. Unit Observasi	37
III.3.2.1.1. Kriteria Inklusi	37
III.3.2.1.2. Kriteria Eksklusi	37
III.3.2.2. Unit Analisis	37
III.3.2.3. Perhitungan Besar Sampel	37
III.3.2.4. Cara Penarikan Sampel	38

III.4. VARIABEL PENELITIAN	40
III.5. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL	41
III.6. ALAT DAN BAHAN	41
III.7. KONTROL KUALITAS	43
III.7.1. Standarisasi Kemampuan Peneliti Dan Instrumen	43
III.7.2. Standarisasi Metode Dan Alat Ukur	44
III.8. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA	44
III.8.1. Pengolahan Data	44
III.8.2. Analisis Data	45
III.9. ASPEK ETIK PENELITIAN	45
III.10. ALUR PENELITIAN	46
BAB IV HASIL PENELITIAN	47
IV.1. Karakteristik Subyek Penelitian	48
IV.2. Perubahan Kadar Leptin Setelah Aplikasi Bahan	48
<i>Calcium Hydroxide</i>	
IV.3. Perubahan Kadar Leptin Setelah Aplikasi Bahan	49
<i>Mineral Trioxide Aggregate (MTA)</i>	
IV.4. Perubahan Kadar Fibronektin Setelah Aplikasi Bahan	51
<i>Calcium Hydroxide</i>	
IV.5. Perubahan Kadar Fibronektin Setelah Aplikasi Bahan	52
<i>Mineral Trioxide Aggreagate (MTA)</i>	
IV.6. Perbedaan Dinamika Kadar Leptin Terhadap Aplikasi Bahan	54
<i>Pulp Capping Menggunakan Bahan Calcium Hydroxide</i>	
<i>Dan Mineral Trioxide Aggregate (MTA)</i>	
IV.7. Perbedaan Dinamika Kadar Fibronektin Terhadap Aplikasi Bahan	55
<i>Pulp Capping Menggunakan Bahan Calcium Hydroxide</i>	

Dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA)	
BAB V PEMBAHASAN	57
V.1. Gambaran Respon Imun Pada Pulpa	57
V.2. Leptin Terhadap <i>Calcium Hydroxide</i> Dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i>	63
V.3. Fibronektin Terhadap <i>Calcium Hydroxide</i> Dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i>	66
V.4. Dinamika Kadar Leptin Dan Fibronektin Terhadap <i>Calcium Hydroxide</i> Dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i>	68
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	71
DAFTAR PUSTAKA	73

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Uji normalitas data kadar leptin	47
Tabel 4.2. Uji normalitas data kadar fibronectin	47
Tabel 4.3. Karakteristik data subyek penelitian	48
Tabel 4.4. Perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Calcium hydroxide</i> selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam	49
Tabel 4.5. Perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam	50
Tabel 4.6. Perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Calcium hydroxide</i> selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam	52
Tabel 4.7. Perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam	53
Tabel 4.8. Perbedaan dinamika kadar leptin terhadap aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Calcium hydroxide</i> (Ca(OH) ₂) dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA)	55
Tabel 4.9. Perbedaan dinamika kadar fibronectin terhadap aplikasi bahan <i>pulp capping</i> menggunakan bahan <i>Calcium hydroxide</i> (Ca(OH) ₂) dan <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> (MTA)	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema kerangka teori inflamasi pulpa	32
Gambar 2. Skema kerangka teori dentin reparative	33
Gambar 3. Skema kerangka konsep	34
Gambar 4. Skema alur penelitian	46
Gambar 5. Rerata kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i>	51
Gambar 6. Rerata kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan <i>pulp capping</i>	54

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Pulpa gigi adalah jaringan lunak yang kaya akan pembuluh darah yang terletak di dalam suatu ruangan yang diliputi oleh jaringan keras seperti dentin, cementum dan enamel. Jaringan keras yang meliputi suatu pulpa gigi berfungsi sebagai pendukung mekanis dan pelindung terhadap mikroorganisme didalam rongga mulut. Pulpa gigi memiliki beberapa fungsi penting, diantaranya dentinogenesis, imunologis, nutrisi dan proprioreceptor (Ingle's,2008).Pulpa mempunyai hubungan dengan jaringan periradikuler gigi, demikian pula dengan keseluruhan jaringan tubuh. Oleh karena itu, jika ada penyakit pada pulpa gigi, jaringan periodontium juga akan terlibat. Perawatan pulpa gigi yang dilakukan pada gigi akan dapat mempengaruhi jaringan disekitar gigi.(Tarigan,2004)

Beberapa mediator system imun ditemukan juga pada pulpa gigi yang mengalami inflamasi, salah satu mediator yang penting adalah kelompok *cytokine*. Adanya bakteri akan menyebabkan infeksi yang selanjutnya memicu system inflamasi pada pulpa gigi sebelum akhirnya berdampak pada daerah periapikal gigi. Infeksi bakteri pada pulpa gigi, umumnya terjadi sebagai bagian dari karies gigi dan juga berasal dari lesi periapikal kronis.

Leptin adalah sebuah *adipocytokine* dimana memiliki peranan dalam metabolisme. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *Leptin* juga terlibat pada respon inflamasi seperti menginduksi pada phase akut sintesis protein dan menstimulasi *macrophage* dan atau sel T. *Adipocytes* dan sel epitelial dari *traktus*

gastrointestinal merupakan sel penghasil terbesar dari *Leptin*. Penelitian terbaru menunjukkan sel-sel di gusi juga diketahui sebagai sumber penghasil *Leptin*.(Haghighi K et al,2010). *Leptin* ditemukan dalam gingiva sehat maupun yang sakit (gingivitis marginalis kronis). Aktivitas *Leptin* GCF mungkin memegang peranan penting dalam perkembangan penyakit periodontal. Hal ini diperlihatkan oleh tingkat *Leptin* di dalam GCF yang menurun secara progresif sejalan dengan perkembangan penyakit (Karthikeyan, 2007). *Leptin* diketahui juga disintesis dan disekresi oleh fibroblast pulpa pada penelitian in vitro yang diperoleh dari gigi molar sehat (El Karim et al. 2009)

Fibronektin merupakan *glycoprotein* dengan berat molekul tinggi dan termasuk dalam matriks ekstraseluler yang mengikat membran protein reseptor, biasa juga disebut dengan *integrin* (Pankov dan Yamada, 2002). Fibronektin berfungsi sebagai pengatur proses seluler dan juga untuk mempertahankan organisasi jaringan dan komposisi matrik ekstraseluler (To dan Midwood, 2011). Fibronektin dan tenascin adalah dua *glycoprotein* penting yang terlibat dalam proses penyembuhan luka dan dentinogenesis.(Thesleff et al.1995).

Perawatan pulp capping sesuai definisi dari *American Association of Endodontists* (AAE) adalah suatu prosedur perawatan pulpa gigi menggunakan dental material seperti *Calcium hydroxide* ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) atau *Mineral Trioxide Aggregate* yang diletakkan diatas pulpa yang mengalami cedera untuk merangsang terbentuknya dentin reparatif.(Ingle's,2008). Indikasi perawatan pulp capping dilakukan pada gigi yang telah di diagnosa *pulpitis reversibel*.

Penggunaan bahan *Calcium hydroxide* pada tindakan *pulp capping* didasarkan pada kemampuan *Calcium hydroxide* untuk merangsang jaringan keras,

reaksi inflamasi yang minimal, sifat antibakteri dan biokompatibel terhadap jaringan. Sedangkan penggunaan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada tindakan *pulp capping* didasarkan pada kemampuan penutupan (sealing) yang baik, biokompatibel terhadap jaringan, kemampuannya untuk membentuk *dentinal bridge* dan sementum serta regenerasi ligamen periodontal (Salako et al, 2003, Nakata et al.1998; Pitt Ford et al.1996; Torabinejad,1999)

I.2. RUMUSAN MASALAH

Calcium hydroxide dan *Mineral Trioxide Aggregate* adalah bahan yang sering digunakan untuk perawatan *pulp capping*. Penggunaan bahan tersebut ditujukan untuk merangsang pulpa gigi membentuk dentin reparative untuk melindungi dan menjaga vitalitas pulpa. Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk melihat keunggulan dan kekurangan dari bahan *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* yang digunakan pada perawatan *pulp capping*. Sampai saat ini belum ada *biomarker* atau penanda yang dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan dari perawatan *pulp capping*. Leptin diharapkan nantinya dapat menjadi salah satu penanda yang dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan dari perawatan *pulp capping*. Sebagai langkah awal maka dilakukan penelitian untuk mengetahui dinamika kadar Leptin dan fibronectin terhadap bahan *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* yang digunakan pada perawatan *pulp capping* dengan beberapa rumusan masalah sebagai berikut, yaitu :

- a. Apakah ada perubahan kadar Leptin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi?
- b. Apakah ada perubahan kadar Leptin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi?

- c. Apakah ada perubahan kadar fibronectin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi?
- d. Apakah ada perubahan kadar fibronectin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi?
- e. Apakah ada perbedaan dinamika kadar Leptin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping* ?
- f. Apakah ada perbedaan dinamika fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping* ?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis dinamika kadar Leptin dan fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.

I.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menentukan adanya perubahan kadar Leptin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- b. Menentukan adanya perubahan kadar Leptin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- c. Menentukan adanya perubahan kadar fibronectin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- d. Menentukan adanya perubahan kadar fibronectin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- e. Menentukan adanya perbedaan dinamika kadar Leptin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.

- f. Menentukan adanya perbedaan dinamika fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

I.4.1. Bidang Substansi Ilmu

1. Memberikan sumbangsih pengetahuan kepada dunia kedokteran gigi tentang dinamika kadar Leptin dan fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.
2. Menjadi referensi bagi dunia kedokteran gigi tentang dinamika kadar Leptin dan fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.

I.4.2. Bidang Klinis

1. Pemanfaatan dinamika kadar Leptin dan fibronectin sebagai *biomarker* atau penanda keberhasilan perawatan *pulp capping*.
2. Menjadi acuan kepada para praktisi dalam memilih bahan yang terbaik untuk melakukan perawatan *pulp capping* agar diperoleh hasil yang terbaik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PULPA GIGI

Pulpa gigi adalah suatu jaringan lunak yang terletak di daerah tengah suatu gigi. Jaringan pulpa membentuk, mendukung, dan dikelilingi oleh dentin. Fungsi utama pulpa adalah formatif, yakni membentuk odontoblast yang akan membentuk dentin. Pada tahap awal perkembangannya, odontoblast juga berinteraksi dengan sel-sel dari epitel dentis dan membentuk email. Setelah gigi terbentuk, pulpa menyelenggarakan sejumlah fungsi sekundernya yakni yang berkaitan dengan sensitivitas gigi, hidrasi, dan pertahanan. Cedera terhadap pulpa akan mengakibatkan ketidaknyamanan dan penyakit. Oleh karena itu, keberadaan pulpa yang sehat merupakan pertimbangan penting dalam menentukan rencana perawatan pada gigi. Dalam kedokteran gigi restoratif misalnya, kedalaman kavitas yang harus dibuat ditentukan oleh ukuran dan bentuk jaringan pulpanya. Ukuran dan bentuk ini kelak akan dipengaruhi pula oleh usia pasien dan mungkin yang lebih pasti adalah oleh tahap perkembangan gigi. Tahap perkembangan gigi bisa juga mempengaruhi perawatan saluran akar yang adakalanya harus dilakukan. Prosedur yang biasa dilakukan terhadap gigi yang telah selesai perkembangannya tidak selalu dapat diterapkan pada gigi yang apeksnya belum berkembang sempurna. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008)

Radiografi dan tanda-tanda klinis selain gejala penyakit pulpa tidak selalu mudah dibedakan dari tanda-tanda dan gejala penyakit dental dan nondental yang lain. Misalnya, lesi periodontium yang penyebabnya dari gigi kadang tampak sama dengan lesi yang terjadi oleh penyakit primer periodontium atau lesi yang bukan

disebabkan gigi. Mengingat hal ini dan sebab-sebab lainnya, pengetahuan mengenai biologi pulpa memegang peran penting bagi pengembangan pendekatan yang rasional pada terapi jaringan pulpa dan jaringan lain yang terkait. . (Walton dan Torabinejad. 2001)

II.2. HISTOLOGI PULPA GIGI

Dentin dan pulpa benar-benar merupakan kompleks jaringan; oleh karena itu pembahasan mengenai pulpa, terutama odontoblast, akan meliputi pembahasan mengenai pembentukan dentin dan pematangannya. Selain itu, jaringan keras yang mengelilingi pulpa berpengaruh pada respons fisiologis jika pulpa dalam keadaan sakit. Tampilan pulpa bervariasi sesuai dengan usia dan stimuli eksternalnya. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

Di bawah mikroskop cahaya, suatu gigi permanen muda yang telah berkembang sempurna menunjukkan aspek-aspek arsitektur pulpa yang khusus. Di daerah sebelah luar (perifer) bersebelahan dengan predentin adalah lapisan odontoblas. Di sebelah dalam lapisan ini adalah daerah yang relatif bebas dari sel, disebut juga daerah miskin sel atau zona Weil. Di sebelah dalam dari zona Weil adalah zona kaya akan sel, yang merupakan daerah dengan konsentrasi sel yang lebih banyak. Di pusat pulpa terletak daerah yang mengandung sel-sel dan cabang utama saraf dan pembuluh darah dan disebut sebagai inti pulpa. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.3. FUNGSI PULPA GIGI

II.3.1. Induktif

Pulpa berpartisipasi dalam induksi dan pengembangan odontoblast dan dentin, yang jika telah terbentuk, menginduksi pembentukan email. Proses ini merupakan aktivitas yang saling terkait dalam arti bahwa ameloblast mempengaruhi diferensiasi odontoblast dan odontoblast serta dentin mempengaruhi pembentukan email. Interaksi mesenkhim epitel yang demikian merupakan sari dari pembentukan gigi. . (Walton dan Torabinejad. 2001)

II.3.2. Formatif

Odontoblast membentuk dentin. Sel-sel yang sudah sangat khusus ini berpartisipasi dalam pembentukan dentin dengan tiga cara : (1) dengan mensintesis dan mensekresi matriks anorganik; (2) dengan memasukkan komponen anorganik ke dalam matriks dentin yang baru terbentuk dan (3) dengan menciptakan suatu lingkungan yang memungkinkan mineralisasi matriks. Selama tahap awal perkembangan gigi, dentinogenesis awal umumnya merupakan proses yang cepat. Setelah pematangan gigi selesai, pembentukan dentin terus berlanjut pada kecepatan yang jauh lebih lambat dan dalam pola yang kurang simetris (dentinogenesis sekunder). Odontoblast dapat juga membentuk suatu tipe dentin yang unik sebagai respons terhadap cedera, seperti misalnya jika ada karies, trauma dan prosedur reparatif. Proses formatif ini terbatas pada daerah cedera dan disebut sebagai dentinogenesis tersier. Pada keadaan semacam ini, terdapat berbagai macam dentin yang didepositkan dan disebut sebagai dentin tersier, reaktif, reparatif, iritatif atau tidak teratur. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.3.3. Nutritif

Melalui tubulus dentin, pulpa memasok nutrisi yang sangat diperlukan bagi pembentukan dentin (misalnya, dentin peritubuler) dan hidrasi. (Ingle's, 2008)

II.3.4. Defensif

Seperti telah dikemukakan di depan, odontoblast membentuk dentin sebagai respons terhadap cedera, terutama jika ketebalan dentin aslinya telah berkurang karena karies, keausan, trauma atau prosedur restoratif. Odontoblast (atau sel-sel penggantinya) juga memiliki kemampuan membentuk dentin di tempat yang kesinambungan dentinnya telah putus (misalnya pada pulpa yang terbuka) dengan jalan diferensiasi odontoblast baru atau sel-sel serupa odontoblast di lokasi terbukanya pulpa. Akan tetapi, kualitas dentin yang dihasilkan akibat respons terhadap cedera tidak akan menyamai dentin yang terbentuk secara fisiologis dan dengan demikian tidak akan dapat memberikan proteksi terhadap jaringan pulpa dibawahnya sebaik yang diberikan dentin fisiologis. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008)

Pulpa juga memiliki kemampuan untuk menangkal suatu respons inflamasi dan imunologis dalam upaya untuk menetralkan atau meniadakan invasi mikroorganisme penyebab karies dan produk-produk sampingannya ke dalam dentin. . (Walton dan Torabinejad. 2001)

II.3.5. Sensatif

Melalui sistem saraf, pulpa memancarkan sensasi yang diperantarai oleh email atau dentin ke pusat-pusat saraf yang lebih tinggi. Stimuli ini pada umumnya terungkap secara klinis sebagai nyeri, walaupun penelitian fisiologis dan

psikologis menunjukkan bahwa pulpa juga merasakan sensasi suhu dan perabaan. Pulpa juga memancarkan sensasi nyeri yang dalam yang disebabkan oleh penyakit, terutama penyakit inflamasi. Sensasi pulpa yang disebabkan oleh stimulasi dentin biasanya cepat, tajam dan hebat dan diperantarai oleh serabut delta A yang bermielin. Sensasi yang timbul di dalam inti pulpa biasanya diperantarai oleh serabut-serabut C yang lebih kecil yang tidak bermielin dan lebih lambat, lebih tumpul serta lebih menyebar. . (Walton dan Torabinejad. 2001)

II.4. SEL-SEL PADA JARINGAN PULPA GIGI

II.4.1. Odontoblast

Odontoblast merupakan sel yang paling utama dari jaringan pulpa. Odontoblast membentuk suatu lapisan tunggal di daerah perifer dan mensintesis matriks, yang akan menjadi termineralisasi dan disebut dentin. Di kamar pulpa, odontoblast relatif besar dan berbentuk kolumnar. Bagian servikal dan tengah akar berisi odontoblast yang bentuknya hampir seperti kubus, dan di daerah apeks odontoblast cenderung lebih terlihat mendatar (skuamosa). Secara bermakna, morfologi sel pada umumnya mencerminkan aktivitas fungsionalnya dan sel-sel yang lebih besar memiliki kapasitas mensintesis matriks lebih banyak. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008)

Sel odontoblast terdiri atas dua komponen struktural dan fungsional utama, yakni badan sel dan prosesus. Badan sel terletak persis dibawah matriks dentin yang tidak termineralisasi (predentin). Prosesus meluas ke dentin dan pradedentin melalui tubulus. Sampai dimana prosesus menembus dentin telah menjadi bahan

perdebatan para ahli anatomi bertahun-tahun lamanya. Sebagian mengemukakan bahwa proses odontoblast hanya meluas sampai sepertiga bagian saja, sedangkan yang lain yakin bahwa proses odontoblast meluas sampai meliputi seluruh dentin dan berakhir pada pertautan dentin-email (Dentino enamel junction – DEJ) atau pertautan dentin-sementum (Dentino cementum junction – DCJ). Perluasan tampaknya dipengaruhi oleh teknik yang digunakan untuk meneliti dentinnya. Masalah sebenarnya tetap belum terpecahkan; karena pada semua keadaan mungkin ada berbagai variasi dalam letak ujung proses odontoblast ini. . (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

Badan sel merupakan daerah yang mensintesa sel dan berisi struktur organel khusus yang khas dari suatu sel pensekresi. Selama dentinogenesis yang aktif, retikulum endoplasma dan aparatus golgi terlihat menonjol; banyak mitokondria dan vesikula terlihat didalam sitoplasma. Inti sel terletak di ujung basal dari badan sel. Badan sel bersambung dengan berbagai persambungan kompleks yang berisi sambungan longgar (gap junctions), sambungan ketat (tight junctions), dan desmosom. Ada dugaan bahwa dalam kondisi normal sebagian persambungan membagi-bagi pulpa dan mengatur difusi cairan ke dalam dentin. Sekresi matriks tampaknya terjadi melalui membran di ujung perifer dari badan sel dan ujung basal dari proses odontoblast. Odontoblast juga menskresis kristal mineral yang mula-mula memineralisasikan dentin, tetapi setelah hal itu terjadi, odontoblast hanya memproduksi matriks saja. Lama hidup odontoblast diperkirakan sama dengan periode kevitallan pulpa. Odontoblast adalah sel akhir dan tidak dapat mengalami swa-replikasi (mitosis) lagi. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.4.2. Preodontoblast

Penelitian yang dilakukan baru-baru ini mendukung fakta yang telah lama diketahui bahwa odontoblast baru timbul setelah ada cedera pulpa yang mengakibatkan hilangnya odontoblast orisinal. Probabilitasnya adalah bahwa preodontoblast (sel yang sebagian telah mengalami diferensiasi sepanjang garis odontoblast) benar-benar ada, mungkin di zona kaya akan sel. Sel-sel prekursor ini bermigrasi ke lokasi cedera dan melanjutkan diferensiasinya. Sampai kini, lingkungan dan keadaan yang menyebabkan penggantian semacam ini masih belum diketahui. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.4.3. Fibroblast

Fibroblast merupakan sel yang paling banyak ditemukan di dalam pulpa. Fibroblast memproduksi kolagen dan bahan dasar dan mungkin menghilangkan kolagen selama proses remodeling. Sel-sel ini berada diseluruh pulpa tetapi cenderung berkonsentrasi di zona kaya akan sel. Seperti odontoblast, kandungan organel sitoplasmiknya berubah sesuai dengan aktivitasnya. Jika sel lebih aktif, makin meningkat pula kandungan organel serta komponen lain yang diperlukan bagi sintesis dan sekresi. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.4.4. Sel Tak Terdeferensiasi (Sel Cadangan)

Sel-sel ini merupakan cadangan sel yang menghasilkan sel-sel jaringan ikat pulpa. Bergantung kepada stimulusnya, sel-sel ini mungkin membentuk fibroblast atau mungkin membentuk fibroblast atau mungkin pulpa odontoblast. Sel prekursor ini ditemukan di zona kaya akan sel dan di dalam inti pulpa yang mengandung banyak pembuluh darah. Sel prekursor ini tampaknya merupakan sel-sel pertama

yang membagi diri jika terjadi cedera. Jumlahnya akan menurun jika pulpa makin tua. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.4.5. Sel-Sel Sistem Imun

Makrofag, Limfosit T, dan sel-sel dendrit juga merupakan penghuni pulpa yang normal. Sel-sel ini adalah bagian dari mekanisme pengawasan dan respon awal dari pulpa. Sel-sel ini ada dan menghancurkan antigen seperti sel-sel mati dan benda-benda asing. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008)

II.5. PENYAKIT PULPA

Terlepas dari konfigurasi anatomisnya dan beragamnya iritan, pulpa bereaksi terhadap iritan ini sebagaimana reaksi jaringan ikat yang lain. Cedera pulpa mengakibatkan kematian sel, dan menyebabkan inflamasi. Derajat inflamasinya proporsional dengan intensitas dan keparahan kerusakan jaringannya. Cedera ringan, misalnya karies insipien atau preparasi kavitas yang dangkal, hanya menimbulkan inflamasi sedikit saja atau bahkan tidak sama sekali. Sebaliknya, karies dalam, prosedur operatif yang luas, atau iritasi yang terus menerus pada umumnya akan menimbulkan kelainan inflamasi yang lebih parah. Bergantung kepada keparahan dan durasi gangguan dan kemampuan pejamu untuk menangkalnya, respons pulpa berkisar antara inflamasi sementara (pulpitis reversibel) sampai pada pulpitis irreversibel, dan kemudian menjadi nekrosis total. Perubahan-perubahan ini sering terjadi tanpa disertai rasa nyeri dan tanpa diketahui oleh pasien atau dokter gigi (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

II.5.1. Proses Inflamasi

Cedera pulpa berarti kerusakan sel dan kematian sel yang diikuti kemudian oleh pelepasan mediator inflamasi nonspesifik seperti histamin, bradikinin, dan metabolit asam arakidonik. Selain itu dikeluarkan juga produk-produk granula lisosom polimorfonuklear (elastase, katepsin G, dan laktoferin), inhibitor protease misalnya anitripsin dan neuropeptida misalnya peptida calcitonin generelated (CGRP) dan substansi P (SP). (Walton dan Torabinejad. 2001). Sel-sel mast dianggap sebagai sumber utama histamin. Sel-sel ini ditemukan pada pulpa yang mengalami inflamasi. Cedera fisik pada sel-sel mast atau penyatuan dua molekul IgE oleh antigen pada permukaan selnya akan mengakibatkan pelepasan histamin dan substansi lain yang ada didalam granul sel mast. Keberadaan histamin didalam dinding pembuluh darah dan kenaikan kandungan histamin yang tajam menunjukkan peran patofisiologis yang penting yang diperankan oleh histamin dalam inflamasi pulpa (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

Kinin, yang menghasilkan berbagai tanda dan gejala dari inflamasi akut, diproduksi ketika kallikrein plasma atau kallikrein jaringan berkontak dengan kininogen. Substansi yang menyerupai bradikinin telah dilaporkan ditemukan dalam jaringan pulpa yang teriritasi. Akibat kerusakan sel, fosfolipase A₂ akan menyebabkan keluarnya asam arakidonik dan membran sel. Metabolisasi asam arakidonik membentuk berbagai prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien. Berbagai metabolit asam arakidonik telah ditemukan dalam pulpitis yang dibuat secara eksperimental. Keberadaan metabolit-metabolit ini dalam pulpa yang terinflamasi menunjukkan bahwa metabolit ini juga ikut berperan (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

Cedera pulpa ringan sampai moderat terjadi akibat bertambah banyaknya CGRP imunoreaktif (I) dalam saraf sensoris. Akan tetapi, cedera parah (terbukanya pulpa) akan menyebabkan efek sebaliknya yang hasilnya adalah reduksi atau hilangnya ICGRP dan ISP (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.5.2. Respon Immunologis

Selain reaksi inflamasi nonspesifik, respon imunologis juga mungkin akan mengawali dan memperberat penyakit pulpa. Antigen yang potensial adalah bakteri dan produk-produk sampingannya di dalam karies gigi, yang secara langsung (atau melalui tubulus dapat memicu berbagai macam reaksi yang berbeda-beda. Di dalam pulpa normal dan terinflamasi, dapat dijumpai adanya limfosit B, sel-sel plasma, antibodi dan limfosit T. Selain itu, reaksi tipe Arthus dapat pula terjadi di dalam jaringan pulpa. Keberadaan antigen yang potensial di dalam karies dan terdapatnya sel-sel yang berkemampuan imunologis seperti leukosit PMN, makrofag, limfosit, sel-sel plasma, dan sel-sel mast dalam pulpa yang terinflamasi selain antibodi untuk bakteri tertentu menunjukkan bahwa mediator dari reaksi imunologis ikut berpartisipasi dalam mengatur patogenesis pulpa (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008).

II.5.3. Perkembangan Lesi

Cedera ringan pada pulpa mungkin tidak akan menyebabkan perubahan yang nyata. Akan tetapi cedera moderat dan parah akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Suatu peningkatan dalam inhibitor protease pada pulpa yang terinflamasi secara moderat atau parah menunjukkan adanya *natural modifiers*. Akibat pelepasan sejumlah besar mediator inflamasi (atau ketidakmampuan pulpa untuk menetralkan mediator ini), akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah,

stasis pembuluh darah, dan migrasi leukosit ke daerah terjadinya cedera. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

Naiknya tekanan kapiler dan meningkatnya permeabilitas kapiler menggerakkan cairan dari pembuluh ke jaringan. Jika pembuangan cairan oleh venula dan limfe tidak sesuai dengan filtrasi cairan dari kapiler, eksudat akan terbentuk. Pulpa terkurung di dalam dinding-dinding yang kaku dan membentuk suatu sistem yang tidak mudah menyesuaikan diri; oleh karena itu, peningkatan yang sedikit saja dalam tekanan jaringan akan menyebabkan kompresi pasif dan bahkan kelumpuhan total dari venula di tempat terjadinya cedera pulpa. Kenaikan tekanan terjadi di tempat-tempat tertentu yang kecil dan berkembang lambat. Oleh karena itu, pulpa tidak mati oleh tekanan yang meningkat dengan drastis (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

Nyeri sering disebabkan oleh faktor yang berbeda-beda. Pelepasan mediator inflamasi (disamping mekanisme protektif) menyebabkan nyeri langsung dengan menurunkan ambang batas saraf sensoris. Substansi ini juga menyebabkan nyeri secara tidak langsung dengan jalan meningkatkan vasodilatasi arteriola dan permeabilitas vaskuler di dalam venula, yang mengakibatkan edema dan peningkatan tekanan jaringan. Tekanan ini berpengaruh langsung pada reseptor saraf sensoris. Meningkatnya tekanan jaringan, ketidakmampuan jaringan pulpa untuk mengembang, dan kurangnya sirkulasi kolateral dapat mengakibatkan nekrosis dan kemudian penyakit periradikuler (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

II.6. KLASIFIKASI PENYAKIT PULPA

Karena korelasi antara temuan histologis dan penyakit pulpa serta gejalanya hanya sedikit, penegakan diagnosis dan klasifikasi penyakit pulpa lebih didasarkan atas gejala dan temuan klinis daripada hanya atas temuan histopatologis. Yang dimasukkan ke dalam penyakit pulpa adalah pulpitis reversibel dan pulpitis irreversibel, pulpitis hiperplastik, dan nekrosis. Respon jaringan keras adalah kalsifikasi, naiknya pembentukan dentin dan resorpsi (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.I. Pulpitis Reversibel

Menurut arti katanya, pulpitis reversibel adalah inflamasi pulpa yang tidak parah. Jika penyebabnya telah dihilangkan, inflamasinya akan pulih kembali dan pulpa akan kembali normal. Pulpitis reversibel dapat ditimbulkan oleh stimuli ringan atau yang berjalan sebentar seperti karies insipien, erosi servikal atau atrisi oklusal, sebagian prosedur operatif, kuretase periodontium yang dalam, dan fraktur email yang mengakibatkan terbukanya dentin. Biasanya pulpitis reversibel tidak menimbulkan gejala (asimtomatik), akan tetapi jika ada, gejala biasanya timbul dari suatu pola tertentu. Aplikasi cairan atau udara dingin/panas misalnya, bisa menimbulkan nyeri tajam sementara. Jika stimuli dihilangkan, yang secara normal tidak menimbulkan nyeri atau ketidaknyamanan, nyeri akan reda segera. Stimuli panas atau dingin menghasilkan respon nyeri yang berbeda-beda pada pulpa normal. Jika panas diaplikasikan pada gigi yang pulpanya tidak terinflamasi, akan timbul respon awal yang lambat; intensitas nyerinya akan makin naik jika suhunya dinaikkan. Sebaliknya, nyeri sebagai respon terhadap aplikasi dingin pada pulpa normal akan segera terjadi; intensitas nyerinya cenderung menurun jika stimulus

dinginnya dipertahankan tetap. Berdasarkan observasi-observasi ini, respon pulpa pada kedua keadaan, sehat atau sakit, tampaknya timbul akibat perubahan tekanan intrapulpa (Walton dan Torabinejad. 2001). Jika iritan dihilangkan dan dentin vital yang terbuka itu ditutup gejala biasanya akan hilang. Akan tetapi, jika iritasi pulpa terus berlanjut atau intensitasnya meningkat akibat hal-hal yang dikemukakan sebelumnya, akan timbul inflamasi moderat sampai parah dan menjadi pulpitis ireversibel yang berakhir dengan nekrosis (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.2. Pulpitis Ireversibel

Menurut arti katanya, pulpitis ireversibel adalah inflamasi pulpa yang parah yang tidak akan pulih kembali sekalipun penyebabnya dihilangkan. Pulpa, cepat atau lambat akan menjadi nekrosis. Pulpitis ireversibel sering merupakan akibat atau perkembangan lebih lanjut dari pulpitis reversibel. Kerusakan pulpa yang parah akibat pengambilan dentin yang banyak selama prosedur operatif atau gangguan aliran darah dalam pulpa akibat trauma atau gerakan gigi pada perawatan ortodonsi dapat juga menjadi penyebabnya. Pulpitis ireversibel biasanya tidak menimbulkan gejala, atau pasien hanya mengeluhkan gejala yang ringan saja. Akan tetapi, pulpitis ireversibel dapat juga menyebabkan episode nyeri spontan yang intermitten atau terus menerus tanpa ada stimulus eksternal. Nyerinya bisa tajam, tumpul, terbatas jelas, menyebar, bisa hanya beberapa menit atau berjam-jam. Mengetahui letak nyeri pulpanya lebih sukar dibandingkan dengan menentukan letak nyeri periradikuler dan akan makin sukar jika nyeri makin parah. Aplikasi stimuli eksternal seperti dingin atau panas dapat mengakibatkan nyeri yang berkepanjangan (Walton dan Torabinejad. 2001).

Pada pulpa dengan nyeri parah, responnya akan berbeda dengan respon pulpa pada gigi yang tidak terinflamasi atau gigi dengan pulpitis reversibel. Misalnya, aplikasi panas pada gigi dengan pulpitis ireversibel bisa menimbulkan respon nyeri yang segera; kadang-kadang dengan aplikasi dingin responnya tidak hilang dan berkepanjangan. Adakalanya, aplikasi dingin pada pasien dengan pulpitis ireversibel yang sedang nyeri akan menimbulkan vasokonstriksi, turunnya tekanan pulpa, dan hilangnya nyeri setelah beberapa saat. Walaupun telah dinyatakan bahwa gigi-gigi dengan pulpitis ireversibel memiliki ambang rangsang lebih rendah terhadap stimulasi elektrik. Mumford menemukan ambang persepsi nyeri yang serupa, baik dalam pulpa yang terinflamasi maupun tidak terinflamasi (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.2.1. Pulpitis Hiperplastik

Pulpitis hiperplastik atau pulpa polip, suatu bentuk pulpitis ireversibel, adalah akibat bertumbuhnya pulpa yang masih muda yang mengalami inflamasi kronis. Biasanya terjadi di mahkota yang telah berlubang besar. Vaskularisasi yang cukup pada pulpa yang masih muda, adanya daerah terbuka yang cukup besar bagi kepentingan drainase, dan adanya proliferasi jaringan adalah penyebab terjadinya pulpitis hiperplastik. Pemeriksaan histologis pada pulpitis jenis ini menunjukkan adanya inflamasi pada epitel permukaan polip serta pada jaringan ikat yang terinflamasi dibawahnya. Sel-sel epitel rongga mulut masuk ke dalam permukaan yang terbuka dan bertumbuh serta membentuk lapisan penutup epitel (Walton dan Torabinejad. 2001).

Pulpitis hiperplastik biasanya tidak menimbulkan gejala. Pulpitis jenis ini tampak sebagai benjolan jaringan ikat berwarna kemerah-merahan yang menyembul

dari lubang karies yang luas. Kadang-kadang menyebabkan tanda-tanda pulpitis ireversibel seperti nyeri spontan disamping nyeri berkepanjangan terhadap stimuli panas dan dingin. Ambang rangsang terhadap stimulasi elektrik serupa dengan yang ditemukan pada pulpa normal. Gigi akan mengadakan respon dalam batas-batas normal bila dipalpasi dan diperkusi. Pulpitis hiperplastik, ditanggulangi dengan pulpotomi, perawatan saluran akar, atau pencabutan gigi (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.3. Perubahan Jaringan Keras Akibat Inflamasi Pulpa

II.6.3.1. Kalsifikasi Pulpa

Kalsifikasi yang luas, biasanya dalam bentuk batu pulpa atau kalsifikasi yang menyebar, timbul sebagai respon terhadap trauma, karies, penyakit periodontium, atau iritan-iritan lain. Trombus dalam pembuluh darah, dan bungkus kolagen disekitar dinding pembuluh merupakan nidus yang mungkin berperan dalam kalsifikasi ini (Walton dan Torabinejad. 2001).

Macam kalsifikasi yang lain adalah pembentukan jaringan keras yang banyak sekali pada dinding dentin, sering sebagai respon terhadap iritasi atau kematian dan penggantian odontoblast. Proses ini adalah metamorfosa kalsium. Karena iritasi meningkat, jumlah kalsifikasi juga bisa meningkat, yang mengakibatkan penyumbatan radiografis (tetapi tidak secara histologis) kamar pulpa dan saluran akar baik secara sebagian atau menyeluruh. Diskolorasi kekuning-kuningan dari mahkota sering merupakan manifestasi suatu metamorfosa kalsium. Ambang rangsang nyeri terhadap stimuli termis dan elektrik biasanya meningkat, atau gigi sering tidak responsif (Walton dan Torabinejad. 2001).

Palpasi dan perkusi biasanya berada dalam batas-batas normal. Kebalikan dari penyakit jaringan lunak pulpa, yang tidak menunjukkan gejala dan tanda-tanda radiografis, kalsifikasi jaringan pulpa akan mengakibatkan berbagai derajat penyumbatan ruang pulpa secara radiologis. Penyempitan rongga pulpa mahkota yang diikuti penyempitan secara bertahap dari saluran akar adalah tanda pertama. Metamorfosis kalsiumnya sendiri bukan merupakan penyakit dan tidak memerlukan perawatan (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.3.2. Resorpsi Internal

Inflamasi pada jaringan pulpa dapat menyebabkan timbulnya resorpsi pada jaringan keras disekitarnya. Pulpa akan berubah menjadi jaringan terinflamasi yang teravaskularisasi dengan aktivitas dentinoklast; hal ini akan meresorpsi dinding dentin dan resorpsi bergerak dari pusat ke arah perifer. Sebagian besar resorpsi internal tidak menimbulkan gejala. Resorpsi internal yang berlanjut dalam kamar pulpa akan mengakibatkan timbulnya bintik merah muda pada mahkota (Walton dan Torabinejad. 2001).

Gigi-gigi yang mengalami lesi resorptif pada saluran akarnya akan bereaksi dalam batas-batas normal terhadap tes pulpa dan tes periapiks. Dari radiografi terungkap adanya radiolusensi disertai dengan pembesaran tidak teratur dari bagian-bagian saluran akar. Pengambilan jaringan terinflamasi serta melakukan perawatan saluran akar dengan segera, sangat dianjurkan karena lesi ini cenderung cepat meluas yang akhirnya akan menyebabkan perforasi pada periodontium lateral. Jika hal ini terjadi, nekrosis pulpa tak akan terhindarkan yang akan menciptakan kesulitan besar dalam merawatnya. Gigi-gigi dengan resorpsi yang telah mengalami perforasi akan sukar dirawat dengan perawatan endodontik konvensional, bahkan

kadang-kadang tidak mungkin untuk dilakukan perawatan (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.6.4. Nekrosis Pulpa

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, pulpa terkurung dalam ruangan yang dilingkungi oleh dinding yang kaku, tidak memiliki sirkulasi darah kolateral, dan venula serta sistem limfanya akan lumpuh jika tekanan intrapulpanya meningkat. Oleh karena itu, pulpitis ireversibel akan menyebabkan nekrosis likuefaksi. Jika eksudat yang timbul selama pulpitis ireversibel diresorpsi atau terdrainase melalui karies atau melalui daerah pulpa terbuka ke dalam rongga mulut, terjadinya nekrosis akan tertunda; pulpa di akar mungkin masih tetap vital untuk waktu yang lama. Sebaliknya, penutupan atau penambalan pulpa yang terinflamasi akan menginduksi nekrosis pulpa yang cepat dan total serta penyakit periradikuler.³⁹ Selain nekrosis likuefaksi, nekrosis pulpa iskemik dapat timbul akibat trauma karena terganggunya pembuluh darah (Walton dan Torabinejad. 2001).

II.7. LEPTIN

Leptin berasal dari bahasa Yunani *leptos* yang berarti kurus (Martin dkk, 2008). Ditemukan oleh Friedman tahun 1994 pada tikus obesitas (gen ob/ob) merupakan protein dengan 167 asam amino, berat molekul 16 kDa yang menurut struktur kimianya termasuk family sitokin kelas I (Shimizu, 2007).

Leptin merupakan suatu hormon yang diproduksi sebagian besar oleh jaringan adipose yang bekerja sebagai suatu sensor massa lemak sebagai bagian dari suatu umpan balik yang menjaga simpanan lemak tubuh (Martin, 2008; Enriori

dkk,2006). Selain diproduksi oleh jaringan adipose, leptin juga diproduksi oleh T-sel (Sanna dkk, 2003) dan osteoblast (Gordeladze,2002).

Fungsi utama leptin yaitu untuk menyediakan sinyal simpanan energy (adipose) yang ada dalam tubuh pada system saraf pusat sehingga otak dapat melakukan penyesuaian yang dibutuhkan untuk menyeimbangkan asupan energy dan pengeluaran (Enriori dkk,2006). Leptin mempengaruhi sejumlah besar fungsi biologis antara lain metabolisme lipid dan glukosa, sintesis glukokortikoid, insulin dan proliferasi limfosit CD4+, sekresi sitokin, fagositosis, dan transmisi sinaps (Matarese dkk,2002). Konsentrasi leptin dalam sirkulasi bersifat parallel terhadap indeks massa tubuh, persentase lemak tubuh dan berat lemak tubuh total, dan kadarnya lebih tinggi secara signifikan pada obesitas (Shimizu dkk, 2007).

Leptin ditemukan lebih banyak terdapat pada lemak *visceral* dari subkutan. Fungsi utama leptin adalah untuk meningkatkan rasa kenyang dan pengeluaran energy melalui aktifitas pada hipotalamus. Dalam otot, leptin meningkatkan penyerapan glukosa dan metabolisme glukosa. Dalam hati, leptin berperan dalam peningkatan produksi glukosa. Dalam pancreas, leptin meningkatkan produksi insulin. Leptin mengaktifkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal namun menekan sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid dan sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad.

Leptin adalah suatu hormon peptida yang diproduksi oleh adiposit. Mayoritas individu obes memiliki kadar plasma leptin tinggi. Leptin mengatur asupan makanan dan mempunyai efek metabolik. Dahulu dikenal sebagai faktor pengatur rasa kenyang, leptin merupakan molekul pleiotropik. Selain memiliki efek metabolik, leptin juga mengatur produksi beberapa sitokin proinflamasi dan antiinflamasi dengan mengaktifkan sel-sel imun. Leptin berkaitan dengan peningkatan konsentrasi CRP

plasma, proliferasi vaskular, kalsifikasi vaskular dan penurunan distensibilitas arterial, juga meningkatkan stress oksidatif. Selain itu, leptin juga berperan dalam peningkatan tekanan darah, sehingga berperan penting dalam inisiasi dan laju aterosklerosis (Dubey and Hesong,2006).

Peningkatan kadar leptin di sirkulasi, sebagai suatu penanda resistensi leptin, umum dijumpai pada obesitas dan berhubungan secara independen dengan resistensi insulin dan penyakit kardiovaskular pada manusia. Mekanisme resistensi leptin meliputi mutasi genetik, autoregulasi leptin, akses jaringan terbatas dan regulasi molekul sirkuler. Resistensi leptin mengakibatkan obesitas dan jejas pada organ terkait seperti liver, pankreas, platelet, vaskulatur dan miokardium. Hal ini akibat dari resistensi terhadap leptin dari jaringan tersebut, atau efek dari hiperleptinemia sendiri (Martin et al,2008). Leptin bekerja pada *membrane-bound leptin receptor*. Salah satu isoform reseptor leptin yang dapat mengikat leptin beredar dalam bentuk soluble di sirkulasi. Bentuk *soluble leptin receptor* ini diduga sebagai regulator aktivitas leptin. Rasio kadar leptin dan *soluble leptin receptor* (SLR) adalah *free leptin index* (FLI), FLI diduga merupakan determinan fungsi leptin yang lebih akurat, juga dilaporkan peningkatan kadar leptin bersama dengan penurunan kadar SLR pada individu obes merupakan modulator utama kerja leptin dalam sirkulasi (Thomopoulos et al,2009)

Peran Leptin Pada Inflamasi

Leptin merangsang system kekebalan tubuh dengan cara meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan fagositosis oleh makrofag. Selama infeksi dan peradangan, ekspresi leptin dimodulasi dengan cara yang serupa dengan respon sitokin terhadap infeksi dan cedera (Ahima, 2000). Leptin telah dilaporkan

mempengaruhi berbagai mekanisme biologis, termasuk respon imun dan inflamasi, hematopoiesis, angiogenesis, formasi tulang, dan penyembuhan luka (Murad, 2003). Leptin juga diyakini memiliki aksi antiinflamasi (Alhashimi dkk, 2001). Leptin dilaporkan menghambat pembentukan osteoklas (Holloway dkk, 2002).

II.8. FIBRONEKTIN

Fibronectin adalah matriks ekstraseluler (Extracellular Matrix / ECM) berupa glikoprotein dengan berat molekul (~440kDa) yang mengikat membran protein reseptor yang disebut *integrin*. Serupa dengan *integrin*, fibronectin juga berikatan dengan komponen-komponen matriks ekstraseluler yang lain, seperti kolagen, fibrin, dan proteoglikan sulfat heparin (Pankov, 2002).

Dua jenis fibronectin yang terdapat pada vertebrata yaitu fibronectin plasma *soluble* adalah komponen protein utama dari plasma darah (300mg/ml) dan diproduksi di hati oleh hepatosit. Yang kedua adalah fibronectin seluler *insoluble*. Fibronectin ini merupakan komponen utama matriks ekstraseluler disekresikan oleh berbagai sel terutama fibroblast, sebagai dimer protein *soluble* dan kemudian disusun menjadi sebuah matriks *insoluble* dalam proses kompleks mediasi sel (Pankov, 2002).

Fibronectin mempunyai peran utama dalam adhesi sel, pertumbuhan, migrasi, dan diferensiasi. Selain itu fibronectin berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan perkembangan embrio (Pankov, 2002). Perubahan ekspresi, degradasi, dan organisasi fibronectin telah dikaitkan dengan sejumlah keadaan patologis termasuk kanker dan fibrosis (William dkk, 2008).

Fibronectin memiliki banyak fungsi yang menjamin fungsi normal organisme vertebrata. Fibronectin terlibat dalam adhesi sel, pertumbuhan, migrasi, dan diferensiasi. Fibronectin seluler disusun menjadi matriks ekstraseluler, yaitu suatu jaringan *insoluble* yang memisahkan dan mendukung organ dan jaringan dari suatu organisme (Pankov, 2002).

Fibronectin seluler disusun menjadi sebuah matriks *insoluble fibrillar* dalam proses kompleks mediasi sel. Penyusunan matriks fibronectin dimulai ketika dimer fibronectin kompak disekresikan dari sel, biasa disebut fibroblast. *Dimer soluble* ini mengikat reseptor integrin $\alpha 5 \beta 1$ pada permukaan sel dan berperan dalam pengelompokan *integrin*. Konsentrasi ikatan integrin-fibronectin lokal yang meningkat memungkinkan molekul fibronectin terikat lebih mudah berinteraksi satu sama lain (Wierzbicka-Patynowski, 2003).

Peran Fibronectin Pada Penyembuhan

Fibronectin mempunyai peran penting dalam proses penyembuhan luka. Fibrin seiring dengan fibronectin plasma disimpan di lokasi luka, membentuk bekuan darah yang menghentikan pendarahan dan melindungi jaringan dibawahnya. Dalam perbaikan jaringan luka, fibroblast dan makrofag mulai *me-remodelling* daerah sekitar luka, menurunkan kadar protein yang membentuk matriks gumpalan darah dan menggantinya dengan sebuah matriks yang lebih menyerupai normal seperti jaringan disekitarnya. Fibroblast mensekresi protease, termasuk matriks metalloproteinase, yang mencerna fibronectin plasma, dan kemudian fibroblast mensekresi fibronectin seluler dan menyusun menjadi sebuah matriks yang tidak larut. Fragmentasi fibronectin oleh protease telah dilaporkan sebagai promotor kontraksi luka, sebuah langkah penting dalam penyembuhan luka (Valenick, 2005).

Kadar fibronektin plasma dilaporkan meningkat setelah trauma besar yang mengakibatkan kerusakan jaringan pembuluh darah (Peters dkk, 2003), pada penyakit seperti aterosklerosis, penyakit jantung iskemik (Song dkk, 2001) dan stroke (Castellanos dkk, 2004).

II.9. TERAPI VITALITAS PULPA GIGI

Terapi vitalitas pulpa adalah suatu usaha perawatan yang dilakukan untuk melindungi pulpa gigi yang terluka dari peradangan dan kerusakan lebih lanjut. Secara mendasar pulpa memberi reaksi terhadap rangsangan dari bakteri, kimia, toksis dan suhu serta rangsangan lainnya, dengan membuat keadaan peradangan lokal yang disebut pulpitis. Peradangan ini dapat berlanjut menjadi kematian pulpa atau nekrosis pulpa. (Walton dan Torabinejad. 2001). Karies gigi bukan satu-satunya penyebab yang menyebabkan kerusakan pulpa. Tubulus dentinalis yang terbuka, baik itu pada daerah lateral, merupakan jalan masuk dari bakteri, toksin dan faktor lain yang dapat merusak pulpa. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008).

Tindakan perawatan yang masuk ke dalam terapi vitalitas pulpa adalah :

1. Indirect pulp capping
2. Direct pulp capping
3. Pulpotomi

Jika terapi vitalitas pulpa berhasil dengan baik, pulpa dalam keadaan vital dapat dipertahankan, atau yang umum diistilahkan dengan reversibel (sembuh kembali) dari jaringan pulpa yang telah mengalami gangguan (peradangan). Oleh karena itu, keadaan pulpa harus benar-benar dilakukan anamnesis serta didiagnosis secara radiografis dan klinis, untuk dapat diambil suatu keputusan, apakah pulpa dapat

dipertahankan dalam keadaan vital (reversibel) atau pulpa tidak dapat lagi dipertahankan dalam keadaan vital (ireversibel). Untuk itu harus juga diperhatikan hal-hal, seperti umur pasien, penyebab kerusakan pulpa, apakah trauma, preparasi kavitas, ataukah karies gigi. Juga kegunaan dari gigi tersebut bila dipertahankan dalam keadaan vital. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

II.9.1. *Indirect Pulp Capping*

Untuk perawatan karies gigi yang sudah mendekati pulpa, dilakukan pembuangan jaringan karies dengan hati-hati, kemudian diaplikasikan bahan *calcium hydroxide* atau MTA pada daerah yang transparan dan pulpanya kelihatan, langsung dilakukan restorasi permanen atau restorasi sementara dahulu. Teknik *indirect pulp capping* adalah sebagai berikut : (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

- Anamnesis dan diagnosis (secara radiologis dan klinis)
- Isolasi daerah kerja
- Preparasi kavitas dengan bur bulat putaran rendah atau di desinfeksi dengan H₂O₂ 3%, kemudian dikeringkan
- Aplikasikan *calcium hydroxide* atau MTA dengan stopper bulat, kemudian ditutup dengan tambalan sementara atau langsung tambalan permanen.

II.9.2. *Direct Pulp Capping*

Perawatan *direct pulp capping* umumnya dilakukan untuk pulpa yang telah terbuka pada waktu dilakukan preparasi kavitas. Indikasinya adalah untuk : (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's,2008).

1. Pulpa yang masih vital

2. Pulpa yang terbuka karena faktor mekanis dan dalam keadaan steril
3. Hanya berhasil pada pasien dibawah usia 30 tahun, misalnya pulpa terpotong oleh bur pada waktu preparasi kavitas dan tidak terdapat invasi bakteri maupun kontaminasi saliva.

II.9.3. *Pulpotomi*

Pulpotomi adalah pemotongan jaringan pulpa pada bagian koronal yang telah mengalami infeksi dan membiarkan pulpa di saluran akar tetap vital. (Walton dan Torabinejad. 2001).

Indikasi pulpotomi adalah :

1. Pulpa vital, bebas dari eksudat atau tanda nekrosis lainnya.
2. Pulpa terbuka karena faktor mekanis selama preparasi kavitas yang kurang hati-hati atau tidak sengaja.
3. Pulpa terbuka karena trauma dan sudah lebih dari dua jam tetapi belum melebihi 24 jam, tanpa terlihat adanya infeksi pada bagian periapeks.
4. Gigi masih dapat direstorasi dan minimal didukung lebih dari dua pertiga panjang akar.
5. Tidak ada kehilangan tulang pada bagian interadikuler.
6. Apeks akar belum tertutup sempurna

Kontraindikasi pulpotomi adalah :

1. Sakit jika diperkusi atau dipalpasi
2. Ada radiolusensi pada daerah periapeks atau interadikuler
3. Mobilitas patologik
4. Ada pus pada pulpa yang terbuka

5. Pada pasien yang kesehatannya kurang baik

Keuntungan perawatan pulpotomi adalah :

1. Dapat diselesaikan dalam waktu singkat, hanya 1-2 kali kunjungan
2. Pengambilan jaringan pulpa hanya dibagian korona, hal ini menguntungkan karena pengambilan jaringan pulpa bagian saluran akar sulit dilakukan akibat adanya ramifikasi.
3. Iritasi instrumen atau obat-obatan terhadap jaringan periapiks dapat dihindarkan.
4. Jika perawatan gagal, dapat dilakukan pulpektomi.

II.10. CALCIUM HYDROXIDE

Calcium hydroxide adalah [senyawa kimia](#) dengan [rumus kimia](#) $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Kalsium hidroksida dihasilkan melalui [reaksi kalsium oksida](#) (CaO) dengan [air](#). Senyawa ini juga dapat dihasilkan dalam bentuk endapan melalui pencampuran [larutan kalsium klorida](#) (CaCl_2) dengan larutan [natrium hidroksida](#) (NaOH). *Calcium hydroxide* memiliki efek merangsang jaringan keras. Bahan ini adalah bubuk, yang dapat dicampur dengan garam fisiologis untuk menjadi pasta. Pasta ini bersifat basa dengan pH 12,5 dan penggunaannya pada jaringan pulpa koronal menunjukkan tidak ada atau hanya sedikit reaksi inflamasi. Pada analisa pH dan konsentrasi ion kalsium di daerah periapikal, diketahui bahwa diperlukan waktu 2 minggu untuk aktivitas bakterisidal *calcium hydroxide*. Kemampuan antibakteri dari *calcium hydroxide* bertahan selama sekitar dua bulan jika ditempatkan di bawah restorasi, setelah itu akan mengalami degradasi menjadi kalsium oksida dan garam kalsium yang kurang efektif. *Calcium hydroxide* memiliki umur simpan yang terbatas karena mereka akhirnya berubah menjadi kalsium oksida. Kalsium hidroksida dapat

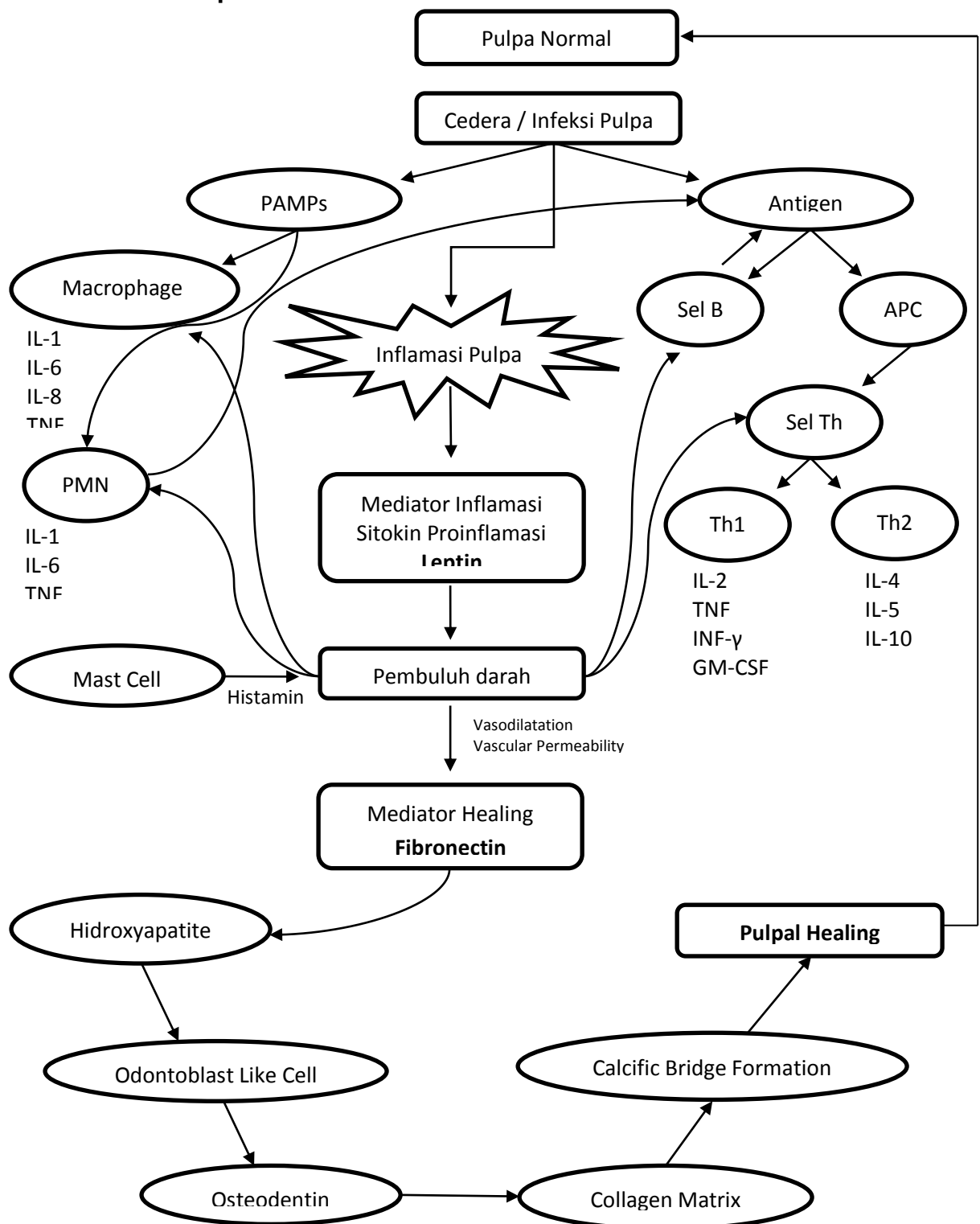
digunakan sebagai pelapis, *direct pulp capping* dan *indirect pulp capping*, *dressing* saluran akar, *sealant* saluran akar, penutupan apikal akar. Karakteristik kimia pasta seperti disosiasi dan difusi serta pengisian yang benar dari saluran akar merupakan faktor yang menentukan bagi kemampuan antimikroba dan penyembuhan jaringan. Mekanisme kerja *calcium hydroxide* pada jaringan, mendorong pengendapan jaringan mineralisasi, merupakan aspek yang sangat penting untuk indikasi *calcium hydroxide*, karena menunjukkan kompatibilitas biologis dari *calcium hydroxide*. (Walton dan Torabinejad. 2001; Ingle's, 2008).

II.11. MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE (MTA)

MTA merupakan dental material yang relatif baru, diperkenalkan pertama ke dokter gigi pada tahun 1995 oleh Torabinejad (1999) yang menyarankan untuk menggunakan MTA sebagai bahan pengisi saluran akar pada gigi yang telah dirawat endodontik. US Food and Drug Administration telah menyetujui MTA pada tahun 1998 sebagai bahan terapi endodontik yang aman untuk manusia. Komponen utamanya adalah trikalsium silikat, aluminat trikalsium, oksida dan oksida trikalsium silikat. Selain itu juga mengandung oksida besi, magnesium dan oksida bismut yang ditambahkan untuk tujuan radiopacity (Agamy et al, 2004;. Lewis, 1998;. Salako et al, 2003). Beberapa keunggulan dari MTA adalah kemampuan penyegelan yang tinggi, biokompatibilitas terhadap jaringan, kemampuannya untuk membentuk *dentinal bridge* dan sementum serta regenerasi ligament periodontal (Salako et al, 2003;. Nakata et al, 1998; Pitt Ford et al, 1996; Torabinejad, 1999). MTA juga memiliki kemampuan untuk merangsang pelepasan sitokin dari sel-sel tulang, sehingga memiliki kapasitas untuk secara aktif menstimulasi pembentukan jaringan keras (Eidelman et al., 2001). Saat ini penggunaan MTA telah diperluas untuk tindakan pulp capping dan pulpotomy gigi sulung pada anak.

II.12. KERANGKA TEORI

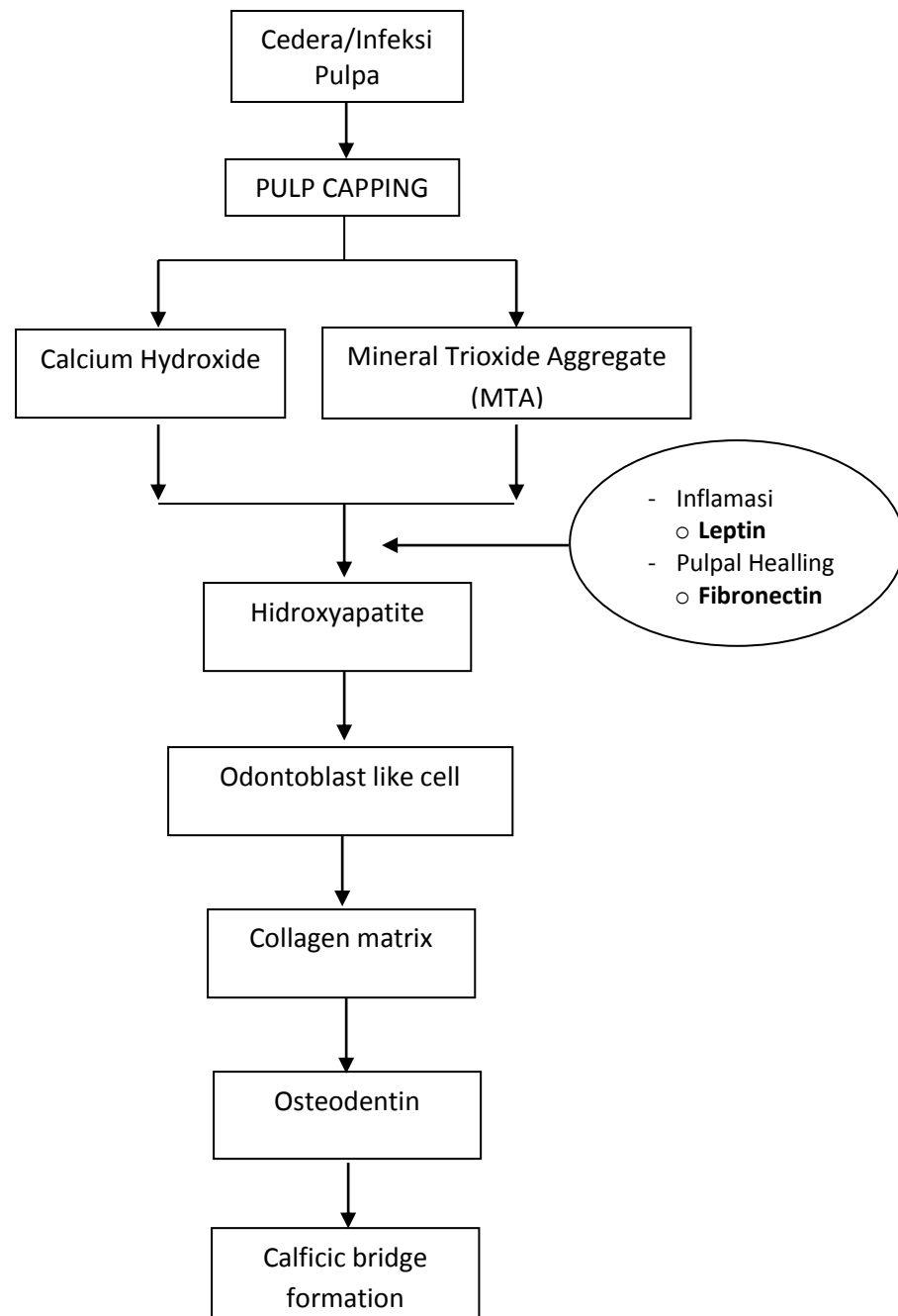
II.12.1. Inflamasi Pulpa



Gambar 1. Skema Kerangka Teori

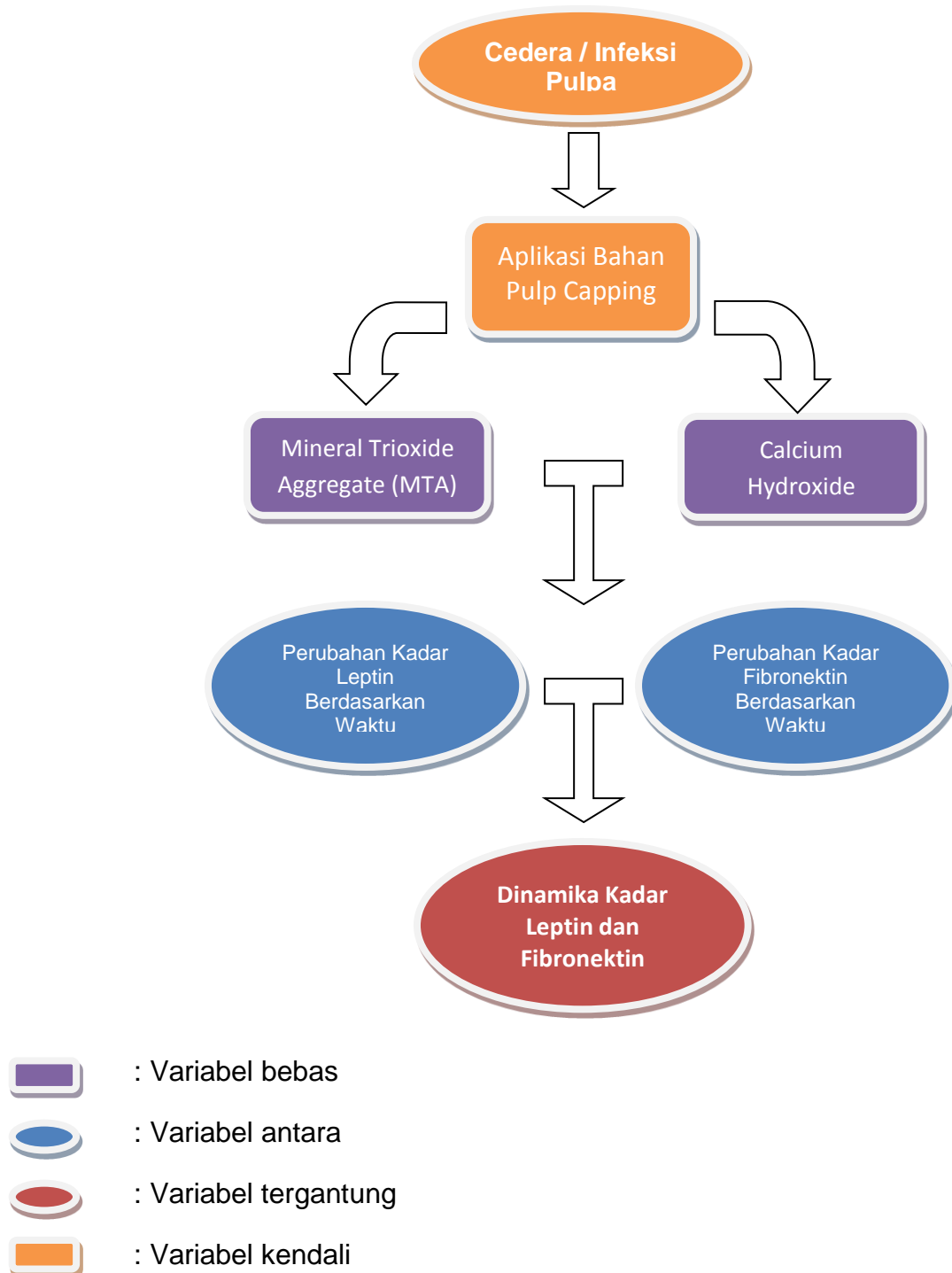
PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), APC (Antigen Presenting Cell), PMN (Polymorphonuclear Leukocyte), GM-CSF (Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factor)

II.12.2. Dentin Reparatif



Gambar 2. Skema Kerangka Teori Dentin Reparatif

II.13. KERANGKA KONSEP



Gambar 3. Skema Kerangka Konsep

II.14. HIPOTESIS PENELITIAN

- g. Ada penurunan kadar Leptin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- h. Ada penurunan kadar Leptin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- i. Ada peningkatan kadar fibronectin terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- j. Ada peningkatan kadar fibronectin terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
- k. Ada perbedaan dinamika kadar Leptin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.
- l. Ada perbedaan dinamika kadar fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. JENIS PENELITIAN

Jenis Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental laboratorium.

III.2. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN

III.2.1. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan selama bulan Juli – Agustus 2014

III.2.2. Lokasi Penelitian

Tempat penelitian dilakukan di RSGMP drg. Hj. Halimah Dg. Sikati Kampus Tamalanrea, Animal Lab Fakultas Kedokteran UNHAS dan Laboratorium Prodia.

III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

III.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah hewan uji tikus yang sehat dan beraktifitas normal, berjenis kelamin jantan, berat badan antara 300 – 400 gram serta usia 40 – 60 hari. Semua hewan uji dipelihara dalam kondisi yang sama. Sebelum digunakan, hewan uji diadaptasikan dengan lingkungan penelitian selama satu minggu dan sebelum pemberian perlakuan, hewan uji dipuasakan selama 18 jam dengan tetap diberi minum *et libitum*.

III.3.2. Sampel Penelitian

III.3.2.1. Unit Observasi : adalah hewan uji tikus yang memenuhi kriteria dan menerima tindakan perawatan pulp capping pada giginya. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

III.3.2.1.1. Kriteria Inklusi :

1. Jenis kelamin jantan
2. Usia 40 – 60 hari
3. Berat badan 300 - 400 gram
4. Tikus dalam keadaan sehat, aktifitas dan tingkah laku normal

III.3.2.1.2. Kriteria Eksklusi :

1. Berat badan tikus menurun
2. Tikus dalam keadaan tidak aktif
3. Tikus mati dalam masa penelitian

Semua hewan coba tikus diberi makanan yang sama dan terjadwal.

III.3.2.2. Unit Analisis : adalah sampel darah berdasarkan lamanya waktu aplikasi bahan pulp capping menggunakan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate (MTA)*.

III.3.3. Perhitungan Besar Sampel

Jumlah sampel yang digunakan ditentukan besarnya dengan rumus Federer, yaitu :

$$(t - 1) (n - 1) \geq 15.$$

Keterangan :

t = Perlakuan

n = jumlah sampel

Dalam penelitian ini jumlah perlakuan adalah 2, sehingga sampel perkelompok perlakuan harus lebih atau sama dengan 8. Pada penelitian ini menggunakan hewan uji 8 ekor tikus perkelompok perlakuan dan 4 waktu pengambilan sampel, yaitu baseline/awal/0 jam, 1 jam, 24 jam dan 48 jam. Total jumlah hewan coba tikus untuk penelitian eksperimental laboratorik ini sebanyak 16 ekor hewan uji tikus.

III.3.4. Cara Penarikan Sampel

Penarikan sampel dari populasi penelitian dilakukan dengan sistematika sesuai dengan prosedur kerja sebagai berikut :

1. Hewan coba tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diadaptasikan dalam kandang di animal lab selama 7 hari dan diberikan makanan yang terjadwal.
2. Etik Penelitian hewan coba telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Tiap hewan coba diberikan obat sedasi Ketamin 0,2ml dicampur Xylasin 0,1ml untuk memberikan efek tenang pada hewan coba sebelum dilakukan preparasi kavitas gigi dan pengambilan sampel darah.
4. Sebelum dilakukan preparasi kavitas gigi, dilakukan pengambilan sampel darah baseline / 0 jam pada *vena supraorbitalis* hewan coba.
5. Mulut hewan coba dibuka dan difiksasi menggunakan alat *mouth garg/retractor* untuk mempermudah preparasi kavitas gigi. Gigi yang

digunakan pada penelitian ini adalah gigi molar permanen rahang atas kanan dan kiri.

6. Semua gigi di scaling menggunakan alat *ultrasonic scaller* dan dibersihkan menggunakan *brush cup* sebelum dilakukan preparasi kavitas.
7. Isolasi kuadran pada gigi yang akan dipreparasi menggunakan *cotton rolls* steril, desinfeksi menggunakan NaOCl 2,5% dan saliva dikontrol menggunakan *high speed evacuation*.
8. Preparasi kavitas klas I dilakukan pada permukaan oklusal gigi molar menggunakan *diamonds round bur, head diameter 1 mm, ISO #806* (SS.White, Lakewood NJ 08701,USA) dan *low speed handpiece* dengan semprotan air steril. Bur yang masih baru dan steril digunakan pada setiap 4 kavitas agar bur yang digunakan tidak tumpul dan untuk menghindari panas yang berlebih pada bur.
9. Kavitas yang terbentuk mempunyai diameter ukuran antara 0,8 – 1 mm sesuai diameter bur yang digunakan. Kavitas dibersihkan menggunakan saline steril dan dikeringkan menggunakan *papper point*.
10. Pada kavitas dilakukan perforasi ke ruang pulpa dengan menggunakan sonde lurus yang tajam. Perdarahan yang terjadi dikontrol dengan menggunakan *paper point* disertai tekanan ringan pada daerah pulpa yang terbuka.
11. Pada pulpa gigi molar rahang atas kanan dan kiri yang terbuka dilakukan *direct pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate (MTA)* atau *Calcium Hydroxide (CH)* dan kavitas direstorasi menggunakan *glass ionomer* tipe II (Fuji 9,GC) sesuai dengan petunjuk penggunaan dari pabrik.

12. Hewan coba diberikan obat sedasi untuk memberikan efek tenang pada periode pengambilan sampel darah dari *vena supraorbitalis*, yaitu periode 1 jam, 24 jam, 48 jam.
13. Sampel darah diambil sebanyak 1ml – 2ml menggunakan *microhematocrit kapiler* dan sampel darah disimpan ke dalam *sample cup* dan didinginkan dalam *cooler box*.
14. Sampel darah dikirim ke laboratorium Prodia untuk diperiksa kadar Leptin dan Fibronectin menggunakan ELISA test.
15. Sampel darah yang diperoleh diberikan kode sampel sebagai berikut :

Contoh kode sampel : **R1 MTA BL**

Keterangan kode :

R1 = Rat/tikus pertama (1) dan seterusnya sampai kedelapan (8)

MTA = Aplikasi bahan Mineral Trioxide Aggregate (MTA) atau Calcium Hydroxide (CH)

BL = Periode pengambilan sampel : baseline/0 jam (BL), 1 jam (1), 24 jam (24), 48 jam (48)

III.4. Variabel Penelitian

Variabel bebas : *Calcium hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate*

Variabel antara : *Pulp capping*, kadar leptin, kadar fibronectin

Variabel terpengaruh : dinamika kadar leptin dan fibronectin

Variabel kendali : kriteria inklusi, kriteria eksklusi, waktu pengamatan (awal, 1 jam, 24 jam, 48 jam)

III.5. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

1. *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* adalah bahan yang digunakan pada tindakan *pulp capping* untuk melindungi pulpa gigi yang terluka dari peradangan dan kerusakan lebih lanjut
2. Dinamika kadar Leptin adalah perubahan kadar leptin yang terkandung dalam darah vena supraorbitalis sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* dan dihitung dengan pemeriksaan ELISA.
3. Dinamika kadar fibronectin adalah perubahan kadar fibronectin yang terkandung dalam darah vena supraorbitalis sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* dan dihitung dengan pemeriksaan ELISA.
4. Pulp capping adalah usaha perawatan yang dilakukan untuk melindungi pulpa yang terluka dari peradangan dan kerusakan lebih lanjut dengan menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA)
5. Waktu pengamatan dimulai dari sebelum dilakukan perawatan pulp capping dan setelah dilakukan perawatan pulp capping 1 jam, 24 jam dan 48 jam.

III.6. Alat Dan Bahan

III.6.1. Alat yang digunakan :

- Diagnostik set
- Tempat cotton roll dan cotton pellet
- Nampan stainless
- Handscoen
- Masker
- Glass plate

- Agate spatula
- Dycal applicator
- Deppen glass
- Mouth garg
- Dental loupe 3.0x
- Dentiom micro suction
- Micromotor (Strong 204)
- Diamonds round bur, head diameter 1 mm, ISO #806 (SS.White, Lakewood NJ 08701,USA)
- Ultrasonic scaller (woodpaecker UDS-B)
- Sduit 1ml, 20 ml
- Aesculap mirror
- Microhematokrit (Nesco)

III.6.2. Bahan yang digunakan :

- Reagen kit Leptin Rat (R&D System)
- Reagen kit Fibronectin Rat (Abcram)
- 1 liter NaOCl 2,5%
- 1 liter Aquadest sterile
- 1 liter Alkohol 70%
- Glassionomer tipe 2 (Fuji IX, GC)
- Dycal (Dentsply)
- ProRoot MTA 1 gram (Dentsply)
- Ketamin 50ml
- Xylasin 50ml

- Cotton roll dan cotton pellet

III.7. KONTROL KUALITAS

Kontrol kualitas dimaksudkan untuk melakukan pengawasan pada semua tahapan proses pengukuran, untuk mencapai hasil yang andal (valid) dan konsisten (reliable), sehingga diperoleh hasil pengukuran yang benar-benar mendekati keadaan yang sebenarnya dan memperoleh teori yang baik sebagai dasar kajian ilmiah (Black and Champion, 1999). Dikenal dua kesalahan yang paling potensial di dalam melaksanakan pengukuran variabel penelitian, yaitu ; yang pertama kesalahan yang terjadi secara acak karena faktor peluang (random error), yang dikenal juga dengan kesalahan alpha (α), dan yang kedua adalah kesalahan sistematis yang dikenal juga dengan kesalahan beta (β) yakni kesalahan yang muncul oleh karena faktor pengukur, piranti ukur dan obyek yang diukur (Kerlinger, 2000). Untuk mengurangi atau menghilangkan kesalahan tersebut dilakukan langkah-langkah sebagai berikut :

III.7.1. Standarisasi Kemampuan Peneliti Dan Instrumen

A. Kemampuan peneliti

Penelitian ini dirancang dengan design *clinical trial*, dan di dalam pelaksanaan pengumpulan datanya dilakukan sendiri oleh peneliti di laboratorium.

B. Uji coba pengukuran.

Uji coba dilakukan pada Laboratorium Riset Universitas Hasanuddin sebelum pengukuran yang sebenarnya dilakukan.

C. Diskusi pasca uji coba pengukuran.

Setelah uji coba dilakukan maka peneliti telah layak melakukan penelitian tetapi tetap dalam bimbingan dan pengawasan petugas laboratorium.

III.7.2. Standarisasi Metode Dan Alat Ukur

Piranti yang digunakan untuk mengukur ekspresi Leptin adalah piranti yang telah terstandarisasi secara internasional sehingga kesalahannya dianggap minimal, sedangkan pelaksanaan pengukurannya diawasi langsung oleh petugas laboratorium.

III.8. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

III.8.1. Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan secara sistematis berdasarkan prinsip pengolahan data dengan menggunakan komputerisasi sebagai berikut :

1. Penyuntingan data.

Penyuntingan data dimaksudkan untuk mengoreksi secara langsung kesalahan-kesalahan pada pengisian lembar observasi oleh peneliti. Setelah penyuntingan data maka data telah dianggap memenuhi syarat untuk diikutkan dalam analisis selanjutnya.

2. Pembersihan data

Data yang telah dimasukkan tidak terluput dari kesalahan yang disebabkan oleh karena faktor kesalahan manusia (human error) seperti keletihan atau kejenuhan peneliti. Sehingga perlu dilakukan pembersihan sebelum dilakukan analisis. Caranya ialah dengan meminta semua distribusi frekuensi variabel yang

ada dan disini terlihat semua kesalahan yang tidak sesuai dengan ketentuan untuk masing-masing variabel, dan setelah itu data siap untuk dianalisis.

3. Pemasukan data ke dalam komputer

Sebelum pemasukan data ke dalam komputer terlebih dahulu dibuat program pemasukan data sesuai dengan karakteristik serta skala masing-masing variabel, dan untuk selanjutnya data yang sudah ada dimasukkan ke dalam program pemasukan data sampai selesai.

III.8.2. Analisis Data

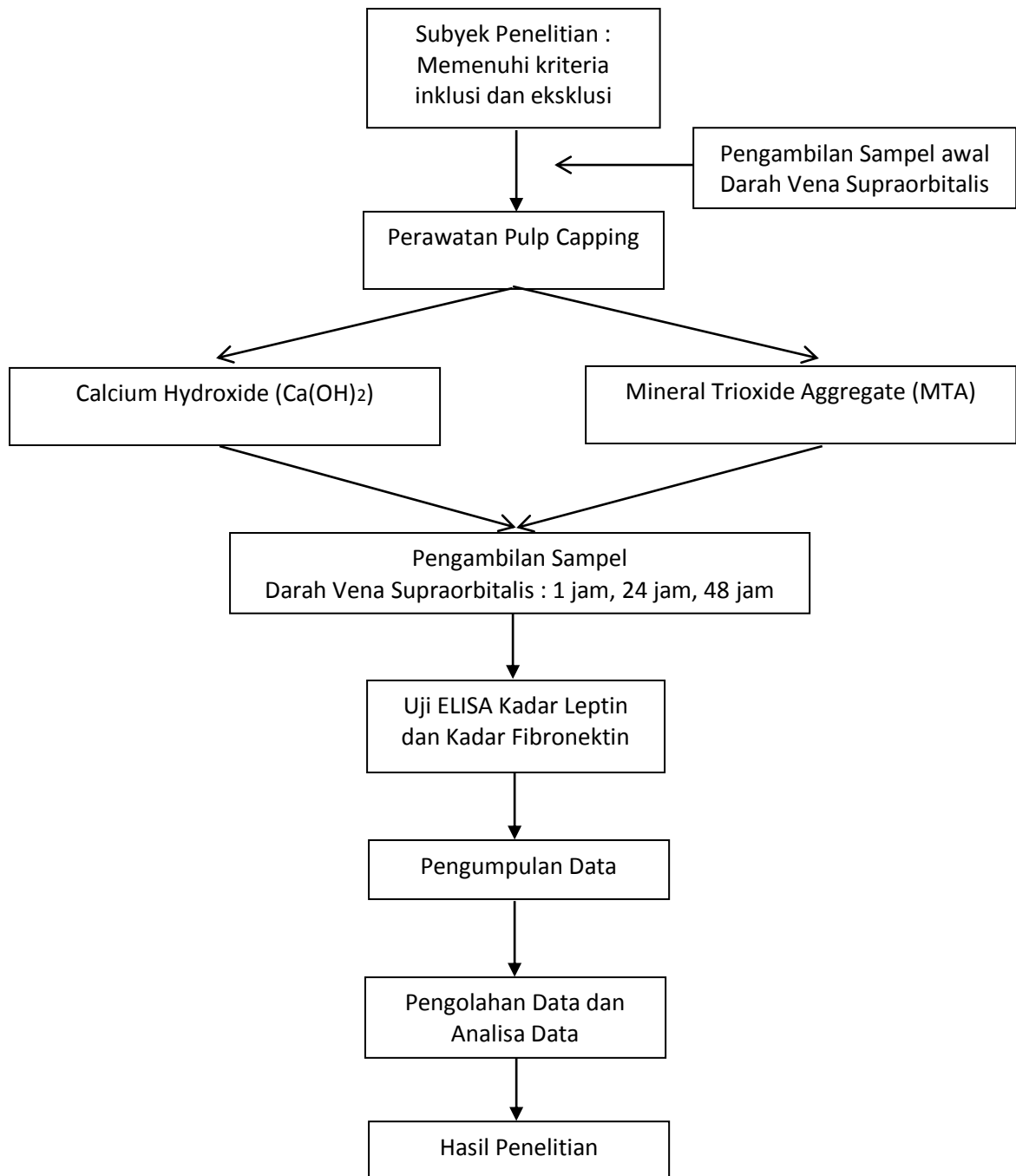
Data yang telah melalui pengolahan data selanjutnya dianalisa menggunakan aplikasi SPSS 16.0.

III.9. ASPEK ETIK PENELITIAN

Pertimbangan etik dalam penelitian ini adalah :

1. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari etik penelitian hewan coba dan telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Teknik pengambilan sampel dijamin tidak memberikan dampak negatif terhadap sampel.

III.10. ALUR PENELITIAN



Gambar 4. Skema Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan sesuai dengan metode penelitian yang telah ditetapkan dan telah mendapatkan persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk penelitian menggunakan subyek hewan coba.

Data yang diperoleh selanjutnya diolah menggunakan program analitis statistik. Langkah awal analitis data dilakukan uji normalitas data untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak secara analitis digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* (sampel >50) atau uji *Shapiro-wilk* (Sampel ≤ 50). Hasil uji *Spahiro wilk* kadar leptin dan fibronektin mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa data tersebut berdistribusi normal.

Tabel 4.1. Uji normalitas data kadar leptin

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
Leptin 0 jam	,151	16	,200*	,911	16	,120
Leptin 1 jam	,120	16	,200*	,959	16	,644
Leptin 24 jam	,195	16	,106	,868	16	,025
Leptin 48 jam	,141	16	,200*	,945	16	,412

*. This is a lower bound of the true significance

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 4.2. Uji normalitas data kadar fibronektin

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
Fibronektin 0 jam	,173	16	,200*	,900	16	,080
Fibronektin 1 jam	,211	16	,055	,888	16	,052
Fibronektin 24 jam	,105	16	,200*	,966	16	,770
Fibronektin 48 jam	,113	16	,200*	,964	16	,728

*. This is a lower bound of the true significance

a. Lilliefors Significance Correction

IV.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini menggunakan hewan coba tikus dengan karakteristik sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan dalam metode penelitian. Setelah dilakukan intervensi pada subyek penelitian maka diperoleh karakteristik data yang tersaji pada table 4.3.

Tabel 4.3. Karakteristik data subyek penelitian

Variabel	Statistik Deskriptif			Distribusi data
	n	Mean ± SD	Min – Maks	
Bahan MTA :				
Kadar Leptin Awal (pg/mL)	8	582,26 ± 244,70	286,40 – 942,70	Normal
Kadar Fibronectin Awal (pg/mL)	8	162262,1 ± 35910,9	90661,0 – 197303,0	
Bahan Ca(OH)₂ :				
Kadar Leptin Awal (pg/mL)	8	580,25 ± 316,246	186,5 – 961,1	Normal
Kadar Fibronectin Awal (pg/mL)	8	103388,2 ± 14754,5	79075 – 121486,0	

IV.2. Perubahan Kadar Leptin Setelah Aplikasi Bahan *Calcium Hydroxide*

Hasil analisis data perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.4.

Tabel 4.4. Perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam

	n	Mean \pm SD Kadar Leptin			p
		Sebelum	Sesudah	Perubahan	
Leptin Awal – 1 jam	8	580,2 \pm 316,2	560,7 \pm 254,1	19,5 \pm 385,5	0,890
Leptin Awal – 24 jam	8		381,7 \pm 142,9	198,5 \pm 206,9	0,030*
Leptin Awal – 48 jam	8		226,3 \pm 148,1	353,9 \pm 318,8	0,016*

Pada tabel 4.4. terlihat nilai perubahan kadar leptin, dimana terjadi penurunan kadar leptin dibanding leptin awal, pada 1 jam sebesar 19,5 , 24 jam sebesar 198,5 dan 48 jam sebesar 353,9. Perubahan kadar leptin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada leptin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dengan kecendrungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar penurunan kadar leptin.

IV.3. Perubahan Kadar Leptin Setelah Aplikasi Bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA)

Hasil analisis data perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.5.

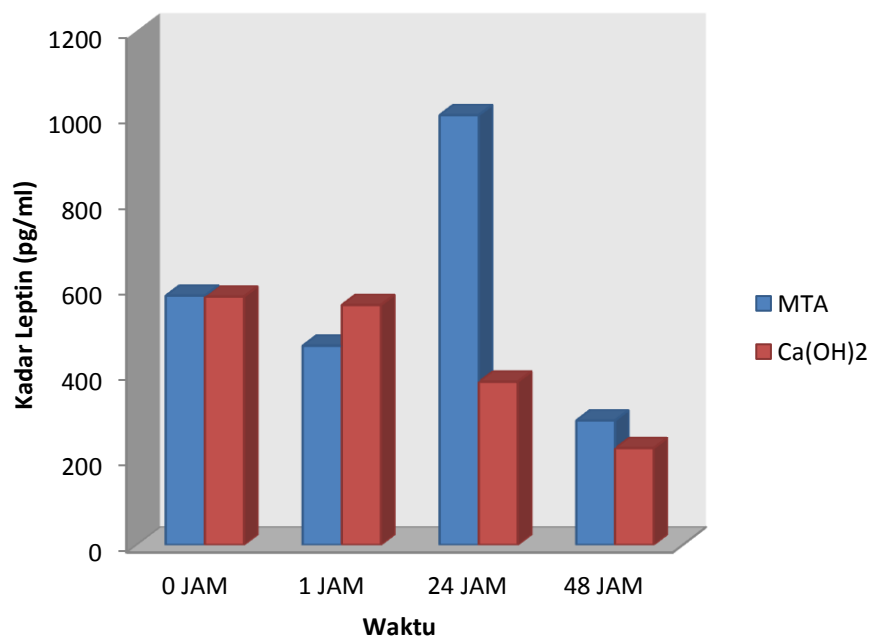
Tabel 4.5. Perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam

	n	Mean \pm SD Kadar Leptin			p
		Sebelum	Sesudah	Perubahan	
Leptin Awal – 1 jam	8	582,2 \pm 244,7	465,6 \pm 211,9	116,6 \pm 280,5	0,278
Leptin Awal – 24 jam	8		1003,6 \pm 383,9	-421,3 \pm 384,1	0,017*
Leptin Awal – 48 jam	8		291,2 \pm 157,8	291,1 \pm 262,5	0,016*

Pada tabel 4.5. terlihat nilai perubahan kadar leptin yang bervariasi, terjadi penurunan kadar leptin pada 1 jam sebesar 116,6 dari leptin awal, selanjutnya kadar leptin meningkat pada 24 jam sebesar 421,3 dari leptin awal dan turun kembali pada 48 jam sebesar 291,1 dari leptin awal. Perubahan kadar leptin bermakna secara

statistik ($p < 0,05$) pada leptin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) dengan kecenderungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar penurunan kadar leptin.

Pada gambar 4.1. memperlihatkan rerata perubahan kadar leptin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam.



Gambar. 5. Rerata Kadar Leptin Sebelum Dan Setelah Aplikasi Bahan *Pulp Capping*

IV.4. Perubahan Kadar Fibronektin Setelah Aplikasi Bahan *Calcium Hydroxide*

Hasil analisis data perubahan kadar fibronektin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6. Perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam

	n	Mean \pm SD Kadar Fibronectin			p
		Sebelum	Sesudah	Perubahan	
Fibronectin Awal – 1 jam	8	103388,1 \pm 14754,5	107055,0 \pm 15921,4	-3666,9 \pm 18268,3	0,588
Fibronectin Awal – 24 jam	8		164617,3 \pm 45051,9	-61229,1 \pm 52999,7	0,014*
Fibronectin Awal – 48 jam	8		160901,5 \pm 29909,2	-57513,4 \pm 28778,5	0,001*

Pada tabel 4.6. terlihat nilai perubahan kadar fibronectin, dimana terjadi peningkatan kadar fibronectin dibandingkan fibronectin awal, pada 1 jam sebesar 3666,9 , 24 jam sebesar 61229,1 dan 48 jam sebesar 57513,4. Perubahan kadar fibronectin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada fibronectin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dengan kecendrungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar peningkatan kadar fibronectin.

IV.5. Perubahan Kadar Fibronectin Setelah Aplikasi Bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA)

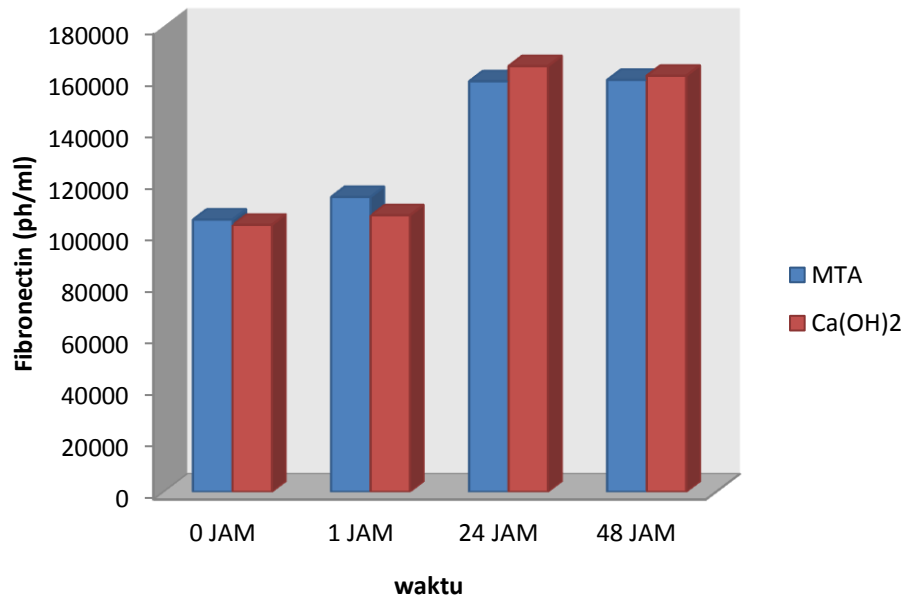
Hasil analisis data perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4.7. Perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam.

	n	Mean \pm SD Kadar Fibronectin			p
		Sebelum	Sesudah	Perubahan	
Fibronectin Awal – 1 jam	8	162262,1 \pm 35910,9	113653,6 \pm 32955,1	48608,5 \pm 31746,8	0,003*
Fibronectin Awal – 24 jam	8		196139,8 \pm 39835,4	-33877,6 \pm 43855,5	0,065
Fibronectin Awal – 48 jam	8		163299,9 \pm 23538,4	-1037,7 \pm 39734,1	0,943

Pada tabel 4.7. terlihat nilai perubahan kadar fibronectin yang bervariasi, terjadi penurunan kadar fibronectin pada 1 jam sebesar 48608,5 dari fibronectin awal, selanjutnya kadar fibronectin meningkat pada 24 jam sebesar 33877,6 dari fibronectin awal dan pada 48 jam sebesar 1037,7 dari fibronectin awal. Perubahan kadar fibronectin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada fibronectin 1 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) dengan kecenderungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar peningkatan kadar fibronectin.

Pada gambar 4.2. memperlihatkan rerata perubahan kadar fibronectin sebelum dan setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam.



Gambar. 6. Rerata Kadar Fibronektin Sebelum Dan Setelah Aplikasi Bahan *Pulp Capping*.

IV.6. Perbedaan Dinamika Kadar Leptin Terhadap Aplikasi Bahan *Pulp Capping* Menggunakan Bahan *Calcium hydroxide* Dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA)

Hasil analisis data perbedaan dinamika kadar leptin terhadap aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.8.

Pada tabel 4.8. terlihat nilai perbedaan dinamika kadar leptin bermakna secara statistik pada leptin 24 jam ($p < 0,05$) antara aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2) dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA), namun secara keseluruhan kadar leptin pada gigi yang dirawat dengan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) lebih tinggi dibandingkan dengan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2)

Tabel 4.8. Perbedaan dinamika kadar *leptin* terhadap aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2) dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA).

		n	Rerata \pm SD	p
Leptin Awal	MTA	8	582,26 \pm 244,70	0,989
	Ca(OH)_2	8	580,25 \pm 316,25	
Leptin 1 jam	MTA	8	465,64 \pm 211,97	0,430
	Ca(OH)_2	8	560,71 \pm 254,06	
Leptin 24 jam	MTA	8	1003,60 \pm 383,99	0,002*
	Ca(OH)_2	8	381,70 \pm 142,96	
Leptin 48 jam	MTA	8	291,19 \pm 157,76	0,410
	Ca(OH)_2	8	226,26 \pm 148,13	

*. Significant dengan Uji Independent T-test

IV.7. Perbedaan Dinamika Kadar Fibronektin Terhadap Aplikasi Bahan *Pulp Capping* Menggunakan Bahan *Calcium hydroxide* Dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA)

Hasil analisis data perbedaan dinamika kadar fibronektin terhadap aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam dapat dilihat pada tabel 4.9.

Pada tabel 4.9. terlihat nilai perbedaan dinamika kadar fibronektin bermakna secara statistik pada fibronektin awal antara aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2) dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA), namun secara keseluruhan kadar fibronektin pada gigi yang dirawat dengan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) lebih tinggi dibandingkan dengan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2)

Tabel 4.9. Perbedaan dinamika kadar *Fibronectin* terhadap aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* (Ca(OH)_2) dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA).

		n	Rerata \pm SD	p
Fibronectin Awal	MTA	8	162262,1 \pm 35910,9	0,001*
	Ca(OH)_2	8	103388,1 \pm 14754,5	
Fibronectin 1 jam	MTA	8	113653,6 \pm 32955,1	0,618
	Ca(OH)_2	8	107055,0 \pm 15921,4	
Fibronectin 24 jam	MTA	8	196139,8 \pm 39835,4	0,160
	Ca(OH)_2	8	164617,3 \pm 45051,9	
Fibronectin 48 jam	MTA	8	163299,9 \pm 23538,4	0,861
	Ca(OH)_2	8	160901,5 \pm 29909,2	

*. Significant dengan Uji Independent T-test

BAB V

PEMBAHASAN

V.1. Gambaran Respon Imun Pada Pulpa

Seperti pada jaringan tubuh lainnya, jaringan pulpa gigi juga mempunyai system pertahanan, yang diperankan oleh sel imunokompeten. Pada jaringan pulpa yang normal tampak respon imun yang rendah yang berfungsi sebagai pertahanan jaringan pulpa terhadap rangsang dari luar. Hal ini tampak dengan adanya limfosit B, limfosit T, sel plasma, serta antibody. Pada umumnya dalam jaringan pulpa yang meradang ditemukan tiga macam immunoglobulin yaitu : Ig M, Ig G dan Ig A (Nakanishi,1995).

Mikroorganisme adalah penyebab utama yang banyak didapatkan pada jaringan gigi karies, merupakan imunogen yang potensial untuk merangsang respon imun pada jaringan pulpa (Nakane, 1995). Pada penelitian yang telah dilakukan Hahn dkk (1989) dengan teknik imunoperoxidase secara tak langsung ditemukan limfosit T dan B dalam jaringan pulpa normal maupun yang meradang (pulpitis), baik reversible maupun irreversible. Pada jaringan pulpa normal rasio limfosit T8 lebih besar dari pada T4. Pada pola imunopatologik pulpitis reversible tampak makrofag aktif tetapi subset T4 dan T8 menurun, dikatakan imunopatogenesis pulpitis reversible menunjukkan reaksi protektif (Widodo,1997). Pada pulpitis irreversible tampak subset limfosit T4 dan T8 lokal meningkat dan bila respon imun meningkat seharusnya inflamasi dapat diatasi. Pada kenyataannya keadaan tidak dapat menjadi normal kembali dan sampai sejauh ini keadaan tersebut belum dapat dijelaskan secara lengkap.

Reaksi awal pada inflamasi pulpa berupa respon imun seluler, sedangkan tahap selanjutnya adalah respon imun humoral dengan kerusakan jaringan pulpa oleh enzim proteolitik yang dihasilkan oleh neutrophil dan makrofag (Izumi, 1995). Analisis tentang immunoglobulin dan faktor inflamasi pada jaringan pulpa dengan teknik ELISA adalah : Ig G, Ig A, Ig M, elastase dan prostaglandin E₂ (PGE₂) dapat dipakai sebagai indikator inflamasi pada pulpitis, sedangkan PGE₂ sering digunakan sebagai penanda diagnostik *pulpitis irreversible* (Nakanishi et al, 1995). Penelitian lain mengemukakan bahwa thrombin dan prostaglandin E₂ (PGE₂) terutama interaksi thrombin dan PGE₂ berperan terhadap penyembuhan dan proses radang jaringan pulpa. Dikatakan bahwa thrombin dapat merangsang produksi PGE₂ . Selain itu PGE₂ dapat menyebabkan sintesa DNA dari sel jaringan pulpa (Chang et al.1998, Chang et al.1999).

Pulpitis reversibel menurut arti katanya adalah inflamasi pulpa yang tidak parah. Jika penyebabnya telah dihilangkan, inflamasinya akan pulih kembali dan pulpa akan kembali normal. Pulpitis reversibel dapat ditimbulkan oleh stimuli ringan atau yang berjalan sebentar seperti karies insipien, erosi servikal atau atrisi oklusal, sebagian prosedur operatif, kuretase periodontium yang dalam, dan fraktur email yang mengakibatkan terbukanya dentin. Biasanya pulpitis reversibel tidak menimbulkan gejala (asimtomatik), akan tetapi jika ada, gejala biasanya timbul dari suatu pola tertentu. Aplikasi cairan atau udara dingin/panas misalnya, bisa menimbulkan nyeri tajam sementara. Jika stimuli dihilangkan, yang secara normal tidak menimbulkan nyeri atau ketidaknyamanan, nyeri akan reda segera. Stimuli panas atau dingin menghasilkan respon nyeri yang berbeda-beda pada pulpa normal. Jika panas diaplikasikan pada gigi yang pulpanya tidak terinflamasi, akan timbul respon awal yang lambat; intensitas nyerinya akan makin naik jika suhunya

dinaikkan. Sebaliknya, nyeri sebagai respon terhadap aplikasi dingin pada pulpa normal akan segera terjadi; intensitas nyerinya cenderung menurun jika stimulus dinginnya dipertahankan tetap. Berdasarkan observasi-observasi ini, respon pulpa pada kedua keadaan, sehat atau sakit, tampaknya timbul akibat perubahan tekanan intrapulpa (Walton dan Torabinejad. 2001). Jika iritan dihilangkan dan dentin vital yang terbuka itu ditutup, gejala biasanya akan hilang. Akan tetapi, jika iritasi pulpa terus berlanjut atau intensitasnya meningkat akibat hal-hal yang dikemukakan sebelumnya, akan timbul inflamasi moderat sampai parah dan menjadi pulpitis ireversibel yang berakhir dengan nekrosis (Walton dan Torabinejad. 2001).

Pulpitis ireversibel dikaitkan dengan peningkatan jumlah limfosit T (khususnya T *helper*) , dimana produk IL-2 akan menstimulasi proliferasi limfosit T dan pelepasan mediator yang berhubungan dengan kerusakan jaringan. IL-2 dapat dijadikan penanda dari aktivitas radang patologik pada pulpitis irreversible (Rauchenberger, 1997). Pada keadaan patologik yang mengakibatkan kerusakan matriks ekstraseluler melalui system plasmin proteolitik, dan IL-6 dapat meningkatkan aktivitas plasminogen activator pada sel pulpa (Hosoya et al.,1998). Selain itu IL-1 α dan β memegang peranan penting pada inflamasi jaringan pulpa gigi, pelepasan IL-1 β dan TNF- α serta IL-6 yang merupakan sitokin inflamatori ini dilepaskan pada proses inflamasi jaringan pulpa gigi. Bila jaringan pulpa terpapar imunogen dari lipopolisakarida (LPS) maka sel endothelium akan mengekspresikan sitokin, chemokine dan tromboksan A₂ yang akhirnya akan merangsang vasokonstriksi pembuluh darah. Aktivasi sel endothelium juga berperan pada proses prokoagulasi yang mengakibatkan pembentukan pembekuan darah. Pengurangan perfusi sel jaringan pulpa karena infeksi bakteri mengakibatkan nekrosis pulpa. *Downregulation* dari ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada sel

stroma dan penurunan kepadatan mikrovesel telah diketahui terjadi pada pulpitis irreversible. VEGF merupakan *proangiogenik factor* yang utama dan penurunan *microvesel density* dapat juga menyebabkan penurunan perfusi pulpa yang akhirnya mengakibatkan nekrosis pulpa. Diketahui bahwa ada peningkatan jumlah pembuluh limfe pada inflamasi pulpa pada gigi yang mengalami karies dibandingkan pada pulpa yang tidak mengalami inflamasi. Pada inflamasi akut terjadi peningkatan permeabilitas dan kebocoran pembuluh darah setelah pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamine, bradikinin dan sensori neuropeptide. Pelepasan IL-1 dan TNF- α pada cairan interstisial selama inflamasi akan menyebabkan peningkatan VEGF dan mRNA *gene expression* pada sel fibroblast jaringan pulpa. Selain itu pada inflamasi pulpa akan terjadi influx ion kalsium ke dalam sel makrofag sehingga terjadi peningkatan ion kalsium intraseluler, hal ini akan mengaktifkan proses metabolisme yang dikatalisir oleh enzim fosfolipase C (PLC). Enzim PLC akan merubah fosfatidil inositol difosfat menjadi fosfatidil inositol trifosfat yang akan berikatan dengan reseptornya di permukaan yang mengakibatkan pembukaan *calcium gate* pada *reticulum endoplasmic* dan kalsium akan keluar dari *reticulum endoplasmic*, dan terjadi pula penurunan kadar kalsium. Hal ini akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium dalam sitoplasma. PLC akan mengaktifkan terjadinya ikatan kalsineurin dan ion kalsium, ikatan ini mengakibatkan fosforilasi pada IKB dan IKB yang terfosforilasi akan terlepas dari NF-kB dan terjadi degradasi IKB diikuti translokasi NF-kB ke dalam inti. Kejadian ini akan memicu proses transkripsi untuk terjadinya pembentukan sitokin proinflamasi yaitu IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α yang selanjutnya sitokin ini akan dilepas keluar sel (Tripathi dan Anggarwal, 2006). Melalui jalur TLR-2 mikroorganisme akan *mengaktifkan Myeloid Differentiation Protein 88* (Myd 88), yang akan memicu *IL-1 receptor associated*

kinase (IRAK). Kemudian melalui proses akan terjadi aktivasi dan peningkatan NF- κ B yang akhirnya akan memicu proses pembentukan sitokin pro inflamasi (Abbas et al, 2010).

Pola imunopatologik pulpitis irreversible pada jaringan pulpa terlihat aktivitas makrofag meningkat. Subset Th meningkat, yang diimbangi oleh meningkatnya Ig G dan Ig M. Tampak respon imun pada pulpitis irreversible tinggi, namun Ig A terus menurun yang menunjukkan bahwa respon imun mucosal pada pulpitis irreversible tidak berperan (Widodo,1997). Meningkatnya makrofag, Ig G dan Ig M merupakan ketahanan terhadap mikroorganisme yang seharusnya diikuti dengan reaksi penyembuhan, namun ketahanan jaringan pulpa sudah tidak mampu mengatasi proses inflamasi dan tidak dapat sembuh kembali. Seringkali pada pulpitis irreversible dengan cepat mengalami proses nekrose. (Grossman, 1998; Ingle,2008). Pada kerusakan sel yang diikuti oleh kematian sel akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi nonspesifik. Selain reaksi inflamasi nonspesifik, respon imunologik spesifik juga akan mengawali dan akan memperberat penyakit pulpa.

Pemahaman atas pola Th 1 dan Th 2 dapat digunakan untuk menjelaskan proses imunopatogenesis penyakit dan digunakan untuk pengobatan secara imunologik (Romagnani,1996;Romagnani,1997). T *helper* terdiri dari subset Th 1 dan Th 2. Bila T *helper* meningkat dan Th 1 lebih tinggi maka pulpitis irreversible dapat sembuh, namun bila Th 2 lebih tinggi maka pulpitis irreversible tidak dapat sembuh kembali. Oleh karena itu lebih kuat dugaan bahwa komposisi Th 2 lebih tinggi sehingga lebih mudah untuk terjadinya *delayed type hipersensitivity*. Penemuan ini masih perlu pembuktian untuk menentukan kadar Th 1 dan Th 2 berdasarkan

ekspresi sitokin (Widodo,1997). Peningkatan ini tidak selalu bersifat protektif mungkin penyebabnya adalah nonspesifik.

Pada pulpitis irreversible subset Th 2 lebih tinggi dari subset Th 1 sehingga cenderung terjadi *delayed type hipersensitivity*, tetapi hal ini masih perlu dibuktikan. Subset Th 1 lebih tinggi dari subset Th 2 oleh karena Th 1 mampu menginduksi timbulnya reaksi *delayed type hipersensitivity* sedangkan Th 2 tidak. (Kresno,1996). Penelitian lain juga telah dilakukan oleh Rauchenberger (1997) mengenai deteksi IL-2 pada jaringan pulpa yang inflamasi dan yang normal. IL-2 menyebabkan proliferasi sel T dan pelepasan mediator ini dapat mengakibatkan kerusakan terhadap jaringan pulpa.

Rakich M. dkk (1999) telah melakukan penelitian tentang pengaruh dari *dentin bonding* terhadap sekresi mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag, menghasilkan bahwa *dentin bonding* yang digunakan untuk tumpatan dapat merangsang sekresi IL-1 β dan TNF- α oleh makrofag. Jaringan pulpa yang terpapar antigen akan mengaktifkan respon imun yang diperankan oleh makrofag dan limfosit T serta pelepasan beberapa sitokin. Deteksi kandungan sitokin melalui pemeriksaan *cytokine profile* dapat menjelaskan proses penyembuhan tersebut. (Malagnino,1992). Rasio subset Th 1 dan Th 2 dapat dibedakan oleh karena kedua subset tersebut berhubungan dengan reaksi *delayed type hipersensitivity*. Subset *T helper* yang terdiri dari Th 1 dan Th 2 belum dapat diidentifikasi secara langsung tetapi dengan *cytokine profile* diharapkan dapat mengungkap mekanisme pulpitis irreversible tersebut.

Analisis perubahan imunopatologik untuk memperbaiki diagnosis atas dasar imunopatogenesis pulpitis, telah dilakukan (Widodo,1997). Namun hal ini belum

menjawab masalah secara lengkap, khususnya mengenai respon pertahanan tubuh terhadap pulpitis irreversible. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menunjang hal ini, seperti deteksi prostaglandin E_2 pada pulpitis irreversible (Nakanishi, 1995) dan peran IL-6 pada plasmin proteolitik yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (Hosoya, 1998).

V.2. Leptin Terhadap *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate*

Peranan leptin sebagai mediator pada peradangan dan kerusakan jaringan telah diteliti dalam berbagai model eksperimental peradangan akut dan kronis serta autoimun. Hasil penelitian menunjukkan peran molekul ini yang kompleks. Hubungan yang lebih kompleks terjadi pada efek langsung antara leptin dengan hal-hal yang berhubungan dengan defisiensi, seperti obesitas dan diabetes (Fantuzzi et al, 2009).

Leptin menstimulasi system kekebalan tubuh dengan cara meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan fagositosis oleh makrofag. Selama infeksi atau peradangan, ekspresi leptin distimulasi dengan cara yang serupa dengan respon sitokin terhadap infeksi dan cedera (Ahima et al, 2000). Leptin dapat mempengaruhi berbagai mekanisme biologis, termasuk respon imun dan inflamasi, hematopoiesis, angiogenesis, formasi tulang, dan penyembuhan luka (Murad et al, 2003). Leptin juga memiliki aksi antiinflamasi (Alhashimi et al, 2001).

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, perubahan kadar leptin setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) menunjukkan kecenderungan bahwa semakin lama waktu aplikasi bahan *pulp capping* maka semakin besar penurunan kadar leptin.

Pada tabel 4.4. terlihat nilai perubahan kadar leptin, dimana terjadi penurunan kadar leptin dibanding leptin awal, pada 1 jam sebesar 19,5 , 24 jam sebesar 198,5 dan 48 jam sebesar 353,9. Perubahan kadar leptin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada leptin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dengan kecendrungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar penurunan kadar leptin. Pada tabel 4.5. terlihat nilai perubahan kadar leptin yang bervariasi, terjadi penurunan kadar leptin pada 1 jam sebesar 116,6 dari leptin awal, selanjutnya kadar leptin meningkat pada 24 jam sebesar 421,3 dari leptin awal dan turun kembali pada 48 jam sebesar 291,1 dari leptin awal. Perubahan kadar leptin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada leptin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) dengan kecendrungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar penurunan kadar leptin.

Dari hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar leptin pada waktu 24 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) sebesar 421,3 dari leptin awal. Hal ini sesuai dengan pernyataan Martin et al (2012) yang menyatakan bahwa pada pulpa gigi yang mengalami inflamasi menunjukkan ekspresi leptin yang lebih tinggi dibanding pada pulpa gigi yang sehat, bahkan jumlahnya relatif hampir dua kali lipat.(Martin et al, 2012). *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) juga memiliki kemampuan untuk merangsang pelepasan sitokin dari sel-sel tulang, sehingga memiliki kapasitas untuk secara aktif menstimulasi pembentukan jaringan keras (Eidelman et al., 2001). Namun secara keseluruhan nampak kecendrungan semakin lama waktu aplikasi bahan *pulp capping* maka semakin besar penurunan kadar leptin.

Tingkat konsentrasi leptin berkurang secara bermakna diakibatkan oleh terjadinya proses inflamasi akibat dari aplikasi bahan *pulp capping* pada pulpa gigi yang cedera. Hal ini menjelaskan bahwa aplikasi bahan *pulp capping* pada gigi menunjukkan adanya ciri-ciri suatu proses kerusakan dan perbaikan yang serupa dengan reaksi inflamasi yaitu : aktivitas vaskuler yang tinggi, leukosit dan makrofag yang banyak, dan melibatkan system imun. Dapat diasumsikan bahwa leptin mempunyai peran di dalam melindungi jaringan pulpa gigi. Menurut Kartikeyan et al. (2007) dan Reseland et al.(2001) kadar leptin yang lebih tinggi terlihat pada periodontal sehat adalah bersifat melindungi, hal ini karena leptin merangsang system imun dan meningkatkan formasi tulang dengan aktivitas osteoblast.

Salah satu peran fisiologis dari leptin adalah adanya hubungan antara status gizi dan reaksi imun (Sanchez et al,2003, Fernandez et al,2010). Leptin memodulasi system imun pada pertumbuhan, proliferasi, antiapoptotic, tingkat maturasi dan aktivasi. Reseptor leptin juga ditemukan pada neutrophil, monosit dan limosit. Reseptor leptin termasuk dalam kelompok kelas 1 reseptor sitokin. (Sanchez et al,2003, Fernandez et al,2010). Kurangnya sinyal leptin dapat mengganggu respon imun humoral dan sellular.(Bennet et al, 1996)

Secara keseluruhan peran leptin pada system imun adalah sebagai proinflamasi selama respon imun adaptif, aktivasi sel proinflamasi, menstimulasi respon T-helper 1 dan memediasi produksi sitokin proinflamasi lainnya, seperti TNF α , IL-2 atau IL-6 (Fernandez et al, 2010). Pada proses yang melibatkan system imun innate, tingkat peredaran leptin meningkat tinggi pada infeksi dan rangsangan inflamasi seperti lipopolisakarida (LPS), terpentin dan sitokin (Saffaf et al,1997, Bernotiene et al, 2006).

Leptin dapat memodulasi system imun dan proses inflamasi pada pulpa gigi. Penelitian lainnya juga menunjukkan adanya peranan dari leptin pada proses inflamasi pulpa gigi. Peningkatan kadar leptin yang tinggi pada inflamasi pulpa gigi mendukung konsep pemikiran bahwa leptin mempunyai peranan pada proses inflamasi pulpa gigi. Inflamasi pulpa ditandai dengan adanya infiltrasi sel inflamasi seperti limfosit, macrophage, sel dendritic dan neutrophil, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya peradangan pada pulpa gigi atau pulpitis (Hahn et al. 2000).

V.3. Fibronektin Terhadap *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate*

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, perubahan kadar fibronektin setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* (MTA) menunjukkan kecenderungan bahwa semakin lama waktu aplikasi bahan *pulp capping* maka semakin besar peningkatan kadar fibronektin.

Pada tabel 4.6. terlihat nilai perubahan kadar fibronektin, dimana terjadi peningkatan kadar fibronektin dibandingkan fibronektin awal, pada 1 jam sebesar 3666,9 , 24 jam sebesar 61229,1 dan 48 jam sebesar 57513,4. Perubahan kadar fibronektin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada fibronektin 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dengan kecenderungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar peningkatan kadar fibronektin. Pada tabel 4.7. terlihat nilai perubahan kadar fibronektin yang bervariasi, terjadi penurunan kadar fibronektin pada 1 jam sebesar 48608,5 dari fibronektin awal, selanjutnya kadar fibronektin meningkat pada 24 jam sebesar 33877,6 dari fibronektin awal dan pada 48 jam sebesar 1037,7 dari

fibronektin awal. Perubahan kadar fibronektin bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada fibronektin 1 jam setelah aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* dengan kecenderungan semakin lama waktu aplikasi bahan maka semakin besar peningkatan kadar fibronektin.

Peningkatan kadar fibronektin ini menunjukkan bahwa terjadi proses penyembuhan pada pulpa gigi yang cedera. Fibronektin memainkan peran utama dalam adhesi sel, pertumbuhan, migrasi, dan diferensiasi. Fibronektin berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan perkembangan embrio (Pankov, 2002). Perubahan ekspresi, degradasi, dan organisasi fibronektin telah dikaitkan dengan sejumlah keadaan patologis termasuk kanker dan fibrosis (William dkk, 2008). Fibronektin memiliki banyak fungsi yang menjamin fungsi normal organisme vertebrata. Fibronektin terlibat dalam adhesi sel, pertumbuhan, migrasi, dan diferensiasi. Fibronektin seluler disusun menjadi matriks ekstraseluler, yaitu suatu jaringan *insoluble* yang memisahkan dan mendukung organ dan jaringan dari suatu organisme (Pankov, 2002).

Fibronektin memainkan peran penting dalam penyembuhan luka. Fibrin seiring dengan fibronektin plasma disimpan di lokasi luka, membentuk bekuan darah yang menghentikan pendarahan dan melindungi jaringan dibawahnya. Dalam perbaikan jaringan luka, fibroblast dan makrofag mulai *me-remodelling* daerah sekitar luka, menurunkan kadar protein yang membentuk matriks gumpalan darah dan menggantinya dengan sebuah matriks yang lebih menyerupai normal seperti jaringan disekitarnya. Fibroblast mensekresi protease, termasuk matriks metalloproteinase, yang mencerna fibronektin plasma, dan kemudian fibroblast mensekresi fibronektin seluler dan menyusun menjadi sebuah matriks yang tidak

larut. Fragmentasi fibronectin oleh protease telah dilaporkan sebagai promotor kontraksi luka, sebuah langkah penting dalam penyembuhan luka (Valenick, 2005).

V.4. Dinamika Kadar Leptin Dan Fibronectin Terhadap *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate*

Perbedaan dinamika kadar leptin dan fibronectin terhadap aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam, pada tabel 4.8. terlihat nilai perbedaan dinamika kadar leptin bermakna secara statistik pada leptin 24 jam ($p < 0,05$) antara aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate*, namun secara keseluruhan kadar leptin pada gigi yang dirawat dengan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* lebih tinggi dibandingkan dengan bahan *Calcium hydroxide*. Pada tabel 4.9. terlihat nilai perbedaan dinamika kadar fibronectin bermakna secara statistik pada fibronectin awal ($p < 0,05$) antara aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan bahan *Calcium hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate*, namun secara keseluruhan dinamika kadar fibronectin pada gigi yang dirawat dengan bahan *Mineral Trioxide Aggregate* lebih tinggi dibandingkan dengan bahan *Calcium hydroxide*. Secara keseluruhan dinamika kadar leptin dan fibronectin pada bahan *Mineral Trioxide Aggregate* menunjukkan penurunan kadar leptin dan peningkatan kadar fibronectin yang lebih tinggi dibandingkan dengan bahan *Calcium hydroxide* selama waktu pengamatan 1 jam, 24 jam dan 48 jam. Dinamika kadar fibronectin yang lebih tinggi pada bahan *Mineral Trioxide Aggregate* sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pada *Mineral Trioxide Aggregate* terjadi pembentukan dentin reparatif lebih baik dibandingkan *Calcium hydroxide*, (Pitt Ford et al. 1996, Foraco et

al, 2001). Sedangkan adanya dinamika kadar leptin menunjukkan bahwa terjadi proses inflamasi pada aplikasi bahan *pulp capping*, baik menggunakan bahan *Calcium hydroxide* maupun *Mineral Trioxide Aggregate*. Hal ini bertentangan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pada *Mineral Trioxide Aggregate* tidak terjadi proses inflamasi dibandingkan *Calcium hydroxide*, (Pitt Ford et al. 1996, Foraco et al, 2001).

Fibronektin dan tenasin adalah 2 buah protein nonkolagen dari matriks ekstraseluler yang muncul selama proses dentinogenesis. Kedua molekul tersebut terakumulasi dalam lapisan dalam epithelium enamel dari membran dasar gigi dan keduanya dapat menjadi pemicu terjadinya diferensiasi odontoblast.(Thesleff et al.1987, Yashiba et al.1994, Ruch, 1998). Pada dentinogenesis tersier, matriks yang banyak mengandung fibronektin dapat menjadi reservoir dari faktor pertumbuhan, dimana telah diketahui sebagai molekul yang memberikan sinyal untuk terjadinya diferensiasi sel odontoblast yang baru.(Yashiba et al.1994). Fibronektin dan tenasin mempunyai peran yang penting pada matriks fibrodentinal untuk mendukung terjadinya migrasi sel dan diferensiasi. Kemunculan fibronektin dan tenasin semakin berkurang sejalan dengan perubahan matriks fibrodentinal menjadi *calcified bridge* dan keduanya berubah menjadi bagian yang tidak termineralisasi dari *dentinal bridge*.(Zarabi et al. 2011)

Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan *Mineral Trioxide Aggregate* dan *Calcium hydroxide* mempunyai keunggulan yang sama, yaitu mampu menginduksi pembentukan matriks yang kaya fibronektin dan tenasin, dimana nantinya akan berperan pada perlekatan dan mobilisasi sel serta menjadi pemicu diferensiasi odontoblast membentuk *dentinal bridge* setelah perawatan *pulp capping*. *Mineral Trioxide Aggregate* telah terbukti efektif menstimulasi terjadinya pembentukan dentin

tersier dan respon reparatif dengan menginduksi pembentukan material seperti *Calcium hydroxide*, meskipun *Mineral Trioxide Aggregate* tidak mempunyai kandungan *Calcium hydroxide* dalam komposisinya, hanya terdapat *Calcium oxide* yang mana akan membentuk *Calcium hydroxide* jika berikatan dengan air.(Faraco et al. 2001). Kadar pH yang tinggi dari *Mineral Trioxide Aggregate* akan mengekstraksi faktor pertumbuhan dari dentin yang terdekat dan akan ikut berperan dalam pembentukan *dentinal bridge*.(Asgary et al. 2008)

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan :

1. Ada perubahan kadar Leptin yang cenderung menurun terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi,
2. Ada perubahan kadar Leptin yang cenderung menurun terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
3. Ada perubahan kadar Fibronectin yang cenderung meningkat terhadap bahan *Calcium hydroxide* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
4. Ada perubahan kadar Fibronectin yang cenderung meningkat terhadap bahan *Mineral Trioxide Aggregate* pada waktu 1 jam, 24 jam dan 48 jam setelah aplikasi.
5. Ada perbedaan dinamika kadar Leptin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*, dimana bahan *Mineral Trioxide Aggregate* lebih unggul dibandingkan *Calcium hydroxide*.
6. Ada perbedaan dinamika Fibronectin terhadap *Calcium Hydroxide* dan *Mineral Trioxide Aggregate* sebagai bahan *pulp capping*, dimana bahan *Mineral Trioxide Aggregate* lebih unggul dibandingkan *Calcium hydroxide*.

VI.2. Saran

1. Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan dapat disarankan untuk penelitian yang lebih lanjut dengan jumlah subyek penelitian yang lebih banyak dan serial waktu pengamatan yang lebih lama dan bervariasi.
2. Dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pada hewan coba yang lebih besar agar dapat diperoleh kadar leptin dan fibronectin yang berasal dari pulpa gigi.
3. Perlu penelitian yang lebih lanjut tentang terjadinya proses inflamasi pada aplikasi bahan *pulp capping* menggunakan *Calcium hydroxide* maupun *Mineral Trioxide Aggregate*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH.2007. Cellular and Molecular Immunology.6th Ed.Philadelphia.Saunders.p34-35.
- Ahima RS, Flier JS.2000.Leptin. *Annu Rev Physiol*.62:413-37.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M.2001. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines.*Am J Orthod Dentofacial Orthop*.;19:307-312.
- Alparsian Dilsiz,dkk.2010.Leptin Level In Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movement.*Angle Orthodontist*.80(3):504-508.
- Alyssa Furey,Julie Hjelmhaug,Doug Lobner.2010.Flow Line, Durafill VS, And Dycal Toxicity To Dental Pulp Cells:Effect Of Growth Factors.*J Endod*.36(7):1149-1135.
- American Academy Of Pediatric Dentistry (AAPD).2009.Guideline On Pulp Therapy For Primary And Immature Permanent Teeth.*Reference Manual*.V.33/No.6
- Armando P.Signore, dkk.2008.Leptin Neuroprotection In The CNS:Mechanisms And Therapeutic Potentials.*J.Neurochem*. 106:1977-1990.
- Asgary S et al.2008.A comparative study of histologic response to different pulp capping materials and a novel endodontic cement.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;106:609-14.
- Karthikeyan,A.R.Pradeep.2007.Gingival Crevicular Fluid And Serum Leptin:Their Relationship To Periodontal Health And Disease.*J.Clin Periodontol*.23.
- Karthikeyan,A.R.Pradeep.2007.Leptin Levels In Gingival Crevicular Fluid In Periodontal Health And Disease.*J.Periodontal Res*.42(4):300-304.
- Baratawidjaja KG, Rengganis I.2009.Imunologi Dasar.Balai Penerbit FKUI.ed 8.219-55.
- Bernotience E, Palmer G, Gabay C.2006. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Research & Therapy*;8:217-26
- Bennet BD et al.1996.A role of leptin and its cognate receptor in hematopoiesis.*Current Biology*;6:1170-80.
- Bruce Rutherford,Mark Fitzgerald.1995.A New Biological Approach To Vital Pulp Therapy.*Crit Rev Oral Biol Med*.6(3).218-229.

- Chang CM.1998.Thrombin-induced DNA synthesis of cultured human dental pulp cells in dependent on its proteolytic activity and modulated by prostaglandin E₂. *J Endod* (24):709-13.
- Christos S.Mantzoros,Stergios J.M.1998.Leptin:In Search Of Role(s) In Human Physiology And Pathophysiology.*Clinical Endocrinology*.49:551-567.
- Dammaschke Till et al.2010.Mineral Trioxide Aggregate For Direct Pulp Capping : A Histologic Comparison With Calcium Hydroxide In Rat Molars.*Quintessence International*.41:20-30.
- Dubey L., and Z.Hesong.2006.Role Of Leptin In Atherogenesis.*Exp Cllin Cardiol* 11:269-275.
- Eidelman E et al.2001.Mineral trioxide aggregate vs formocresol in pulptomited primary molars.*Am Acad Pediatr Dent*;23:250-4
- El Karim IA, Linden GJ et al.2009.Neuropeptides regulate expression of angiogenic growth factors in human dental pulp fibroblasts.*Journal od Endodontics*;35:829-33.
- Erica L.Scheller,dkk.2010.Leptin Functions Peripherally To Regulate Differentiation Of Mesenchymal Progenitor Cells.*Stem Cells*.28:1071-1080.
- F.T.Laundy,G.J.Linden.2004.Neuropeptides And Neurogenic Mechanisms In Oral And Periodontal Inflammation.*Crit Rev Oral Biol Med*.15(2):82-98.
- F.Yesim Bozkurt, Z.Yetkin Ay,R.Sutou,dkk.2006.Gingival Crevicular Fluid Leptin Levels In Periodontitis Patients With Long-Term And Heavy Smoking.*J.Periodontol*.77(4):634-680.
- Faraco Junior IM, Holland R.2001.Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide cement.*Dent Traumatol*;17:163-6.
- Fentuzzi G, 2009. Three question about leptin and immunity.*Brain Behav Immun*.23(4):405-410.
- Fernandez RP, Najib S, Santos AJ et al.2010.Role of leptin in the activation of immune cells.*Mediators of Inflammation*.
- G.Bergenholtz,L.Spangberg.2004.Controversies In Endodontics.*Crit Rev Oral Biol Med*.15(2):99-114.
- G.Matarese,E.H.Leiter,A.La Cava.2007.Leptin In Autoimmunity:Many Questions, Some Answers. *Tissue Antigens*.70:87-95
- George Bogen,Nicholas P.Chandler.2011.Vitap Pulp Therapy.Available At http://www.4endo.net/forum_thread_61_Vital-Pulp-Therapy.html.

- Giuseppe Matarese, Stergios Moschos, Christos S. Mantzorros. 2005. Leptin In Immunology. *J. Immunol.* 174(6):3137-3142.
- Groschi dkk. 2001. Identification Of Leptin In Human Saliva. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(11):5234-5239.
- Grossman LI, Oliet S and Delrio CE. 1988: Endodontic Practice. 8th Ed. Lea & Fabrigier. Philadelphia. London: 26-61, 93-100.
- Haghighi AK, Davar M, Kazem M, Dianat O. 2010. Presence of leptin in chronic periapical lesions. *Iran Endodontic Journal*; 5:147-50.
- Hahn CL, Falker WA and Sigel MA. 1989. A study of T and B cells in pulp pathosis. *J. Endod.* (15):20-26
- Hahn CL, Falker WA. 1992. Antibody in normal and diseased pulp reactive microorganism isolated from deep caries. *J. Endod.* (18):28-31.
- Hahn CL, Best AM, Tew JG. 2000. Cytokine induction by streptococcus mutans and pulpal pathogenesis. *Infection and Immunity*; 68:6785-9.
- Hosoya S, et al. 1998. Stimulatory effect of interleukin-6 on plasminogen activator activity from human dental pulp cells. *J. Endod.* (24):331-34.
- Ide S, dkk. 2011. Leptin And Vascular Endothelial Growth Factor Regulate Angiogenesis In Tooth Germs. *Histochem Cell Biol.* 135(3):281-92.
- Ingle JI. 2008: Endodontics. 4th Ed. A Lea & Febiger. Philadelphia. London
- Izumi T. 1995. Immunohistochemical study on the immunocompetent cells of the pulp in human non carious and carious teeth. *Archs Oral Biol.* (40):609-13.
- J. Bohlender, M. Rauh, J. Zenk, M. Groschi. 2003. Differential Distribution And Expression Of Leptin And The Functional Leptin Receptor In Major Salivary Glands Of Humans. *Journal Of Endocrinology.* 178:217-223.
- J. Santos-Alvarez, R. Gobema, V. Sanchez-Margalet. 1999. Human Leptin Stimulates Proliferation And Activation Of Human Circulating Monocytes. *Cell Immunol.* 194(1):6-11.
- Johnson RB, Serio FG. 2001. Leptin Within Healthy And Diseased Human Gingiva. *J. Periodontal.* 72(9):1254-7.
- Karin Cristina de Silva, Leslie Carol, Maria Tessa dkk. 2009. Cytotoxicity And Biocompatibility Of Direct And Indirect Pulp Capping Materials. *J. Appl Oral Sci.* 17(6):544-54.
- Kresno SB. 1996. Immunologi : Diagnosis dan prosedur laboratorium. Edisi ketiga. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : 3-58, 65-90.

- Linda G. Levin, Alan S. Law, G.R. Holland. 2009. Identify And Define All Diagnostic Terms For Pulpal Health And Disease States. *JOE*. 35(12):1645-1657.
- Malagnino, VA, Gambarini GL, Tirafili C. 1992. Immunological phenomena in pulpal periapical lesions. *Minerva Stomatol.* (42):11:483-89.
- Maria de Lourdes R.A. dkk. 2008. Evaluation Of Mineral Trioxide Aggregate And Calcium Hydroxide Cement As Pulp Capping Agents In Human Teeth. *JOE*. 34(1):1-6.
- Martha Lappas, Kirin Yee, M. Permezel, Gregory E. Rice. 2005. Release And Regulation Of Leptin, Resistin And Adiponectin From Human Placenta, Fetal Membranes, And Maternal Adipose Tissue And Skeletal Muscle From Normal And Gestational Diabetes Mellitus-Complicated Pregnancies. *Journal Of Endocrinology*. 186:457-465.
- Martin Gonzales J. et al. 2012. Leptin Expression In Healthy And Inflamed Human Dental Pulp. *International Endodontic Journal*.
- Martin S.S., A. Qasim, and M.P. Reilly. 2008. Leptin Resistance : A Possible Interface Of Inflammation And Metabolism In Obesity-Related Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 52:1201-1210
- Masoud Parirokh, Mamoud Torabinejad. 2010. Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review-Part III: Clinical Applications, Drawbacks, And Mechanism Of Action. *JOE*. 36(3):400-413.
- Micro Schaper, Olaf Wendler, Michael Groschi dkk. 2009. Salivary Leptin As A Candidate Diagnostic Marker In Salivary Gland Tumors. *Clin Chem*. 55(5):914-922.
- Mohammad H. Zarrabi, Maryam Javidi, Amir H. Jafarian, Bahareh J. 2011. Immunohistochemical Expression Of Fibronectin And Tenascin In Human Tooth Pulp Capped With Mineral Trioxide Aggregate And A Novel Endodontic Cement. *JOE*. 37(12):1613-1618.
- Mohammed A. Al-Zayer, Lloyd H. Straffon, Robert J. Fiegat, Kathleen B. Welch. 2003. Indirect Pulp Treatment Of Primary Posterior Teeth: A Restropective Study. *Pediatr Dent*. 25:29-36.
- Momoko Kuratate, dkk. 2008. Immunohistochemical Analysis Of Nestin, Osteopontin, And Proliferating Cells In The Reparative Process Of Exposed Dental Pulp Capped With Mineral Trioxide Aggregate. *JOE*. 34(8):970-974.
- Murad A, Nath AK, Cha ST, et al. 2003. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing. *FASEB J*. 17:1895-7.

- N.Sue Seale.2009.Vitalp Pulp Therapy For The Primary Dentition.Available At <http://www.ineedce.com>.
- Norberto J.Broon,Clovis M.Bramante,Gerson F.de Assis dkk.2006.Healing Of Root Perforation Treated With Mineral Trioxide Aggregate (MTA) And Portland Cement.*J.Appl Oral Sci*.14(5):305-11.
- Nakanishi T, Matsuo T, Ebisu S.1995. Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors ini human pulpal blood from exposed pulps.*J.Endodontics*, (21)131-35.
- Nakane A.1996.Effect of lipopolysaccharides on human dental pulp cells.*J Of Endod*.(21):128-30.
- Nakata TT, Bae KS, Baumgartner JC.1998.Perforation repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam using an anaerobic bacteria leakage model.*J Endod*;24:184-6.
- Parirokh Masoud, Torabinejad Mahmoud.2010.Mineral Trioxide Aggregate : A Comprehensive Literature Review-Part III : Clinical Applications, Drawbacks, And Mechanism Of Action.*JOE*.36(3);400-13.
- Pankov R, Yamada KM.2002.Fibronectin at glance.*Journal of Cell Science*; 115:3861-3.
- Philippe G.Cammisotto,Ludwik J.Bukowiecki.2002.Mechanisms Of Leptin Secretion From White Adipocytes.*Am J Physiol Cell Physiol*.283:C244-C250.
- Pitt Ford TR, Torabinejad M et al.1996.Using mineral trioxide aggregate as a pulp capping materials.*J Am Dent Assoc*;127:1491-4.
- R.Faggioni,K.R.Feingold,C.Grunfeld.2001.Leptin Regulation Of The Immune Response And The Immunodeficiency Of Malnutrition.*FASEB J*.15(14):2565-71
- Racio Lago,Rodolfo Gomez,Francisca Lago,dkk.2008.Leptin Beyond Body Weight Regulation-Current Concepts Concerning Its Role In Immune Function And Inflammation.*Cell Immunol*.
- Rakich D.1999.Effect of dentin bonding agents on the secretion of inflammatory mediatory from macrophages.*J Endod*.(25).2:114-17.
- Raucshenberger CR, et al.1994.Comparison of human polymorphonuclear neutrophil elastase, polymorphonuclear neutrophil cathepsin-G, and α 2-microglobulin levels in healthy and inflamed dental pulps.*J Of Endod*.(20):546-549.

- Raseland JE, Syversen U, Bakke I, et al.2001.Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization.*J Bone Miner Res.*:16:1426-33.
- Romagnani S.1996.Short analytical review Th1 and Th2 in human diseases.*Clinical immunology and immunopathology.*(80):225-29.
- Romagnani S.1997.The Th1/Th2 paradigm. *Immunology Today.*(18):263-66.
- Saeed Asgary,Masoud Parirokh,Mohammad J.Eghbal,Jamileh G.2006.SEM Evaluation Of Pulp Reaction To Different Pulp Capping Materials In Dog's Teeth.*IEJ.*1(4):117-123.
- Salako N, Joseph B et al.2003.Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate and formocresol as pulpotomy agents in rat molar.*Dent Traumatol*;19:314-20
- Sanchez MV, Gonzalez YC et al.2003.The expression of Sam68, a protein involved in insulin signal transduction is enhanced by insulin stimulation.*Cellular and Molecular Life Science*;60:751-8.
- Sarang Sharma,Vimal Sikri,Neel K.Sharma,Vivek M.Sharma.2010.Regeneration Of Tooth Pulp And Dentin:Trends And Advances.*Annals Of Neurosciences.*17(1).
- Sarraf P, Frederich RC, Turner EM et al.1997.Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia.*Journal of Experimental Medicine*;185:171-5
- Takashi Komabayashi, Qiang Zhu.2010.Innovative Endodontic Therapy For Anti Inflammatory Direct Pulp Capping Of Permanent Teeth With Mature Apex.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*109(5):75-81.
- Tarigan, Rasinta. (2004). *Perawatan Pulpa Gigi (Endodontik)* edisi 2. Jakarta: EGC
- Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM.1995.Regulation of organogenesis: Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs.*Int J Dev Biol*;39:35-50.
- Thomas J.Hilton.2009.Keys To Clinical Success With Pulp Capping:A Review Of The Literature.*Oper Dent.*34(5):615-625.
- Thomas T, Gori F,Khosla S,Jensen MD.1999.Leptin Acts On Human Marrow Stromal Cells To Enhance Differentiation To Osteoblasts And To Inhibit Differentiation To Adipocytes.*Endocrinology.*140(4):1630-8.
- Thomopoulos C.,D.P.Papadopoulos, O.Papazachou, A.Bratsas,S.Massias, et al.2009.Free Leptin In Associated With Masked Hypertension In Nonobese Subjects : A Cross Sectional Study.*Hypertention* 53:965-972

- Till Dammaschke,Udo Stratmann,Darius Sagheri,Edgar Schafer.2010.Direct Pulp Capping With Mineral Trioxide Aggregate:An Immunohistologic Comparison With Calcium Hydroxide In Rodents.*JOE*.36(6):814-819.
- To WS, Midwood KS.2011.Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis and Tissue Repair*.4:21
- Tripathi P and Aggarwati A.2006.NF-kB transcription factor : A key player in the generation of immune respons.*Current Science*;90(4):519-31.
- Valenick LV, Hsia HC, Schwarzbauer JE.2005.Fibronectin fragmentation promotes alpha4 beta1 integrin-mediated contraction of a fibrin-fibronectin provisional matrix.*Experimental Cell Research*.309(1):48-55.
- Vidhya Gangadhar,Amitha Ramesh,Biju Thomas.2011.Correlation Between Leptin And The Health Of The Gingiva:A Predictor Of Medical Risk.*Indian J Dent Res*.22:537-41.
- Weibo Zhang, Pamela C.Yelick.2010.Vital Pulp Therapy-Current Progress Of Dental Pulp Regeneration And Revascularization:Review Article.*International Journal Of Dentistry*.Hindawi Publishing Corporation.
- Walton and Torabinejad. 2001. Principles And Practice Of Endodontics.3rd ed. W.B.Saunders Company.
- Williams CM, Engler AJ,Slone RD, et al.2008.Fibronectin expression modulates mammary ephitelial cell proliferation during acinar differentiation.*Cancer Research* : 68(9):3185-92.
- Widodo T.1997.Analisis perubahan imunopathologic pada pulpitis reversible dan irreversibel untuk memperbaiki diagnosis atas dasar immunopathogenesis pulpitis.Disertasi.PPs Unair.Surabaya
- Yasuko Shimada,dkk.2010.The Effect Of Periodontal Treatment On Serum Leptin,Interleukin-6,And C-Reactive Protein.*JOP*.81(8):1118-1123.
- Yoshiba N, Yoshiba K et al.1994.A confocal laser scanning microscopic study of the immunofluorescent localization of FN in the odontoblast layer of human teeth.*Arch Oral Biol*;39:395-400.
- Zarrabi Mohammad Hasan, Javidi Maryam et al.2011.Immunohistochemical Expression Of Fibronectin And Tenascin In Human Tooth Pulp Capped With Mineral Trioxide Aggregate And A Novel Endodontic Cement.*JOE*.37(12):1613-1618.